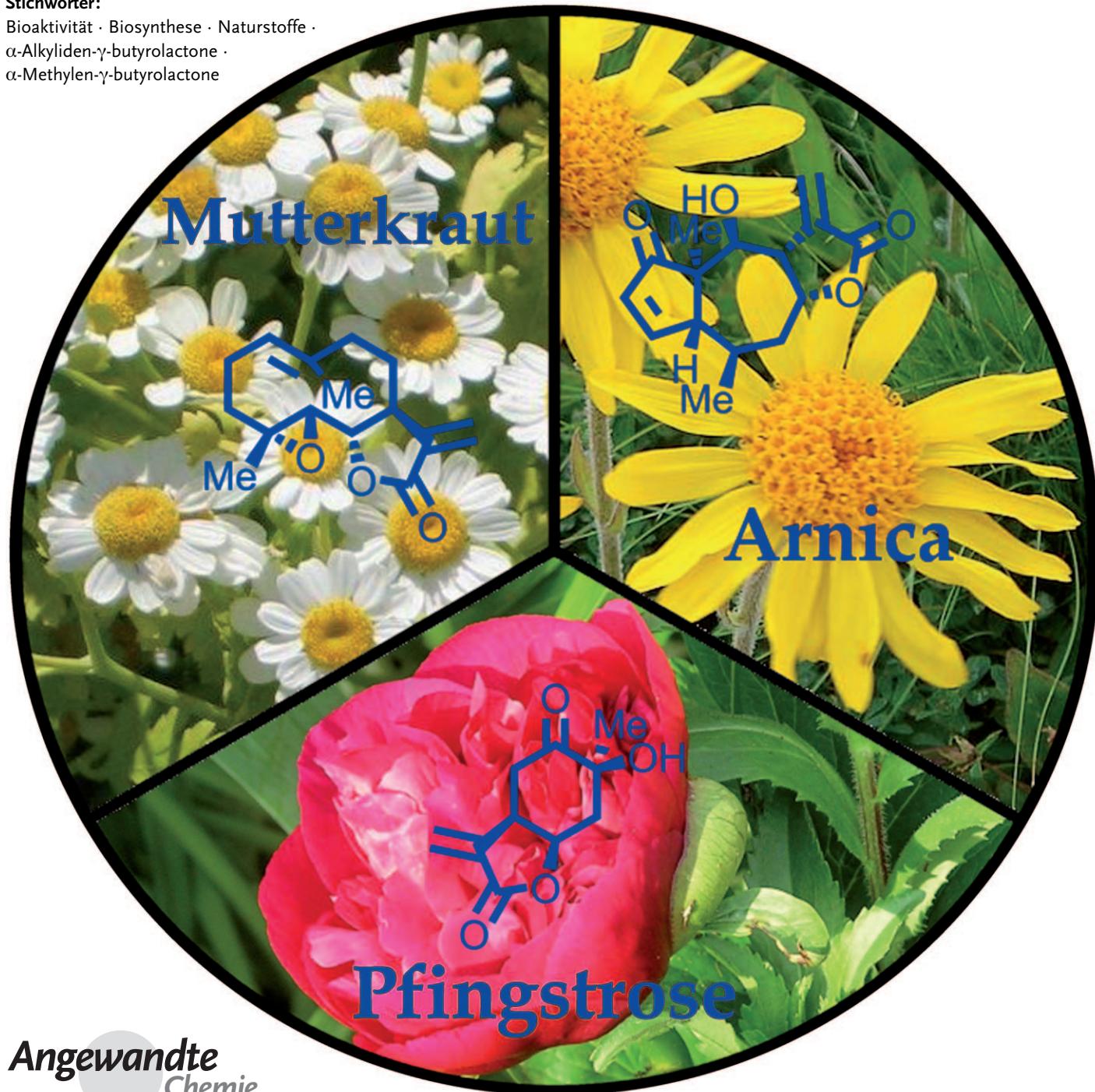


Die Renaissance der α -Methylen- γ -butyrolactone: neue Syntheseansätze**

Russell R. A. Kitson, Alessia Millemaggi und Richard J. K. Taylor*

Stichwörter:

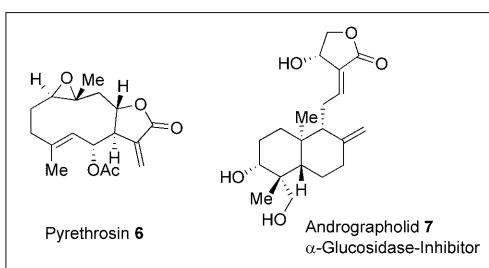
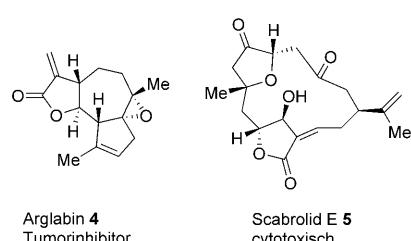
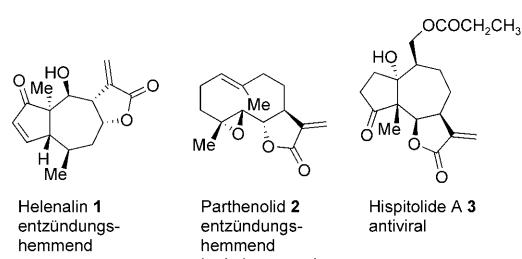
Bioaktivität · Biosynthese · Naturstoffe ·

 α -Alkylen- γ -butyrolactone · α -Methylen- γ -butyrolactone

Seit einigen Jahren erlebt die Forschung an α -Methylen- γ -butyrolactonen einen enormen Aufschwung. Diese Übersicht beschreibt die Strukturen, die biologische Aktivität und die Biosynthese der Substanzen mit dem Schwerpunkt auf Veröffentlichungen aus den letzten zehn Jahren. Thematisiert werden sowohl die klassischen Herstellungsmethoden von α -Methylen- γ -butyrolactonen als auch neue Syntheseansätze, die unter anderem von uns entwickelt worden sind.

1. Einleitung

Das Strukturmotiv der α -Methylen- γ -butyrolactone ist in zahlreichen Naturstoffen zu finden. Viele dieser Naturstoffe sind biologisch wirksam (z.B. gegen Krebs oder Malaria, antibiotisch, antimykotisch oder entzündungshemmend).^[1,2] Große Bedeutung haben insbesondere das entzündungshemmende Helenalin (**1**)^[3] aus Arnica, das gemeinhin zum Einreiben und in Salben gegen Zerrungen, Verstauchungen und Blutergüsse verwendet wird;^[4] das Sesquiterpen-Lacton Parthenolid (**2**),^[5] das aus Mutterkraut isoliert wird und interessante entzündungs- und krebshemmende sowie antivirale Eigenschaften hat;^[6] die Hispitolide (z.B. Hispitolid A, **3**), eine kürzlich entdeckte Familie von Wirkstoffen gegen das Hepatitis-C-Virus (HVC);^[7] sowie Arglabin (**4**),^[8] ein Tumorhemmstoff, für den 2007 eine elegante Totalsynthese ausgearbeitet wurde.^[9]



Aus dem Inhalt

1. Einleitung	9591
2. Neuartige Strukturen	9592
3. Biologische Aktivität	9595
4. Biosynthese	9595
5. Synthese von α-Alkyldien-γ-butyrolactonen	9596
6. Zusammenfassung und Ausblick	9612
7. Neueste Ergebnisse	9612

Auch andere α -Alkyldien- γ -butyrolactone werden intensiv erforscht. Zum Beispiel wirken die kürzlich entdeckten Scabrolide (wie Scabrolid E, **5**),^[10] eine Familie von makrocyclischen α -Alkyldien- γ -butyrolactonen, stark gegen Zelllinien der Leber und der Hals-Nasen-Schleimhaut.

Wahrscheinlich das erste isolierte α -Methylen- γ -butyrolacton war Pyrethrosin (**6**) aus dem Jahr 1891,^[11] als erstes Alkylidenderivat wurde 1911 Andrographolid (**7**) isoliert.^[12] Seitdem nahm die Zahl bekannter α -Methylen- und α -Alkyldien- γ -butyrolactone stetig zu; außer zur Isolierung wurden zahlreiche Arbeiten zu Biosynthese, biologischen Eigenschaften und medizinischen Anwendungen veröffentlicht. Mehrere Übersichten erschienen zwischen 1977 und 1986,^[1,2,13,14] und vor kurzem befassten sich zwei Artikel erneut mit dem Thema.^[15,16] Im Jahr 1985, als Hoffmann und Rabe ihre wegweisende Übersicht schrieben,^[1] waren schon ungefähr 2000 Naturstoffe mit α -Methylen- oder α -Alkyldien- γ -butyrolacton-Gerüst bekannt, und diese Zahl nahm bis 2009 auf 5000 zu. (Laut Beilstein Crossfire enthalten etwa 3 % aller bekannten Naturstoffe die α -Methylen- γ -butyrolacton-Gruppe.) Zusammen mit den synthetischen Analoga sind nun mehr als 14000 α -Methylen- und α -Alkyldien- γ -butyrolactone bekannt.

Seit etwa zehn Jahren erleben die α -Methylen- und α -Alkyldien- γ -butyrolactone geradezu eine Renaissance. Sowohl die Isolierung und das biologische Screening als auch die Suche nach neuen und verbesserten Syntheseansätzen

[*] R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor

Department of Chemistry, University of York

Heslington, York, YO10 5DD (Großbritannien)

E-Mail: rjkt1@york.ac.uk

Homepage:

<http://www.york.ac.uk/chemistry/staff/academic/t-z/rtaylor/>

[**] Die Fotografien für das Vortitelbild wurden freundlicherweise von den folgenden Quellen zur Verfügung gestellt und sind mit Erlaubnis verwendet: Mutterkraut: Creative Commons, Vsion, 2005. Arnica Montana: Peter Longatti. Pfingstrose: Tony Robinson, West Halton.

werden wieder rege vorangetrieben. In diesem Aufsatz wollen wir vor allem die verschiedenen Synthesemethoden vorstellen, und insbesondere solche, die nach 1986 entwickelt wurden. Zuerst werden wir aber die neu isolierten α -Methylen- und α -Alkyleniden- γ -butyrolactone beschreiben und auf ihre biologische Aktivität und ihre Biosynthese eingehen. Ein weiterer Schwerpunkt dieses Aufsatzes sind außerdem die α -Alkyleniden- γ -butyrolactone (d.h. mit substituierter Methylengruppe), die bis dato noch nicht zusammenfassend dargestellt worden sind.

2. Neuartige Strukturen

Seit den frühen Übersichten zu diesem Gebiet^[1,14] wurden noch fast 4000 weitere α -Methylen- und α -Alkyleniden- γ -butyrolactone aus natürlichen Quellen isoliert. Weil es sich bei der Mehrheit um Sesquiterpene handelt, folgt die erste Gruppe von neuartigen Strukturen der Standard-Sesquiterpen-Einteilung^[2] (Abbildung 1): Germacranolide (mit 10-

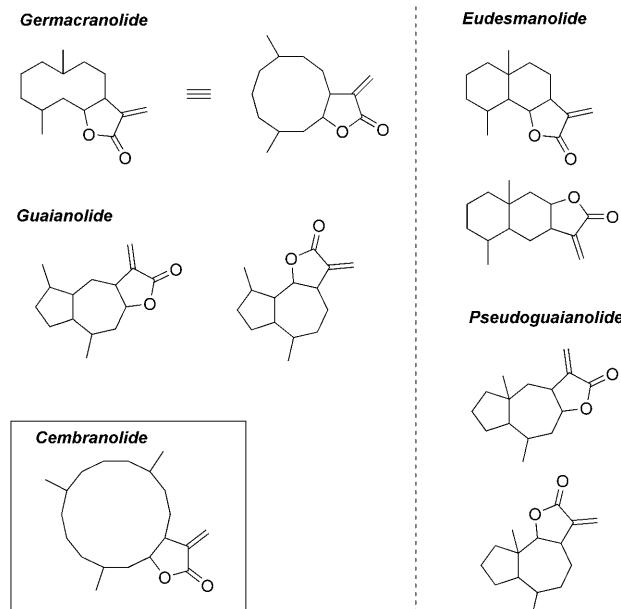
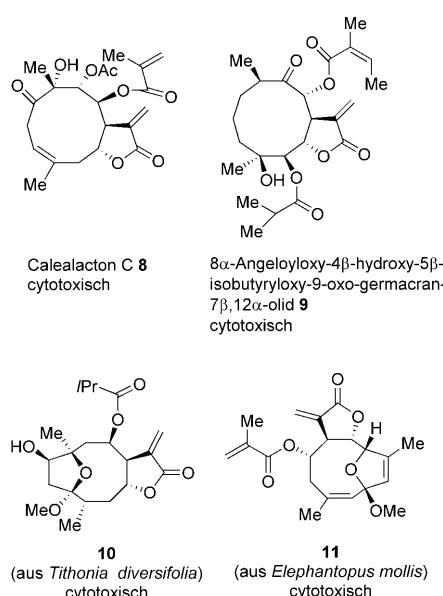


Abbildung 1. Terpen-Strukturen mit α -Methylen- γ -butyrolacton-Ringen.

gliedrigem Ring), Eudesmanolide (mit anellierte 6/6-Bicyclus), Guaianolide und Pseudoguaianolide (jeweils mit anellierte 5/7-Bicyclus). Die fünfte Abteilung bilden die Cembranolid-Diterpene, und die sechste umfasst α -Alkyleniden- γ -butyrolactone, die weder Sesquiterpene noch Diterpene sind.

2.1. Germacranolide

Unter den jüngst entdeckten Germacranolid-Sesquiterpenlactonen ist Calealacton C (8), das 2004 aus *Calea urticifolia* isoliert wurde und toxisch gegen humane U937-Leukämiezellen wirkt.^[17] Eine ähnliche Struktur wie Calea-



lacton C hat auch das 2007 aus Samen von *Carpesium triste* isolierte 9-Oxogermacranolid (9), das eine deutliche Toxizität gegen humane Leukämiezellen aufweist.^[18] Ebenfalls 2007 wurden mehrere α -Methylen- γ -butyrolactone mit Sesquiterpenstruktur (einschließlich 10) aus dem oberirdischen Teil von *Tithonia diversifolia* isoliert, die für humane Leukämie-



Russ Kitson studierte Chemie an der University of Leeds (M.Chem. 2006, Forschungsprojekt mit Dr. Stephen Marsden). Nach einer Tätigkeit bei AstraZeneca Pharmaceuticals, Charnwood, wechselte er für seine Doktorarbeit in die Gruppe von Professor Richard Taylor an die University of York, wo er sich derzeit mit der Synthese von α -Alkyleniden- γ -butyrolactonen aus Enonen mit Phosphonatgruppen befasst und die Anwendung dieser Methode auf die Naturstoffsynthese untersucht.



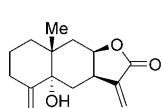
Alessia Millermaggi studierte an der Universität von Bologna (Laurea 2004) und beschäftigte sich anschließend dort in der Gruppe von Dr. Mauro Panunzio mit der Synthese von 1,3-Aminolen durch Hetero-Diels-Alder-Reaktionen. Im Jahr 2006 ging sie zu DSM Research in Geleen (Niederlande) und arbeitete dort an der Trennung von Enantiomerenmischungen durch selektive Kristallisation. Im Zuge ihrer Doktorarbeit entwickelte sie in der Forschungsgruppe von Professor Richard Taylor an der University of York zurzeit Tandemreaktionen mit potenzieller Anwendung in Naturstoffsynthesen.

α -Methylen- γ -butyrolactone

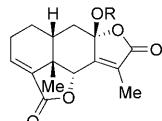
zellen toxisch sind.^[19] Schließlich wurden auch 2007 aus *Elephantopus mollis* mehrere Dihydrofuranane mit interessanter Struktur (z.B. **11**) gewonnen, die in Neuroblastomzellen die Apoptose induzieren können.^[20]

2.2. Eudesmanolide

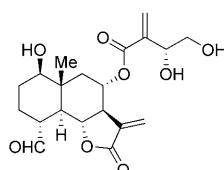
Eudesmanolide sind durch eine lineare Anellierung des Lactons mit zwei sechsgliedrigen Ringen charakterisiert, oder aber durch ein mit dem 6/6-Ringsystem in α -Position anelliertes Methylenlacton. Ein Beispiel für die erste Klasse ist



5 α -Hydroxyeudesma-4,11-dien-12,8 β -olid **12**
cytotoxisch, Telomerasehemmer



Diolide **13** (R = H, Me, Et)
cytotoxisch



8 α -O-(3,4-dihydroxy-2-methylenbutanoyloxy)-sonchucarpolid **14**
schwach antibakteriell

5 α -Hydroxyeudesma-4,11-dien-12,8 β -olid (**12**),^[21] das 2007 aus den chinesischen *Carpesium macrocephalum* und *Carpesium cernuum* isoliert wurde und Cytotoxizität gegen humane Eierstock-Zelllinien aufweist. Die aus den Wurzeln von *Ligularia lapathifolia* isolierten Eremophilan-artigen Sesquiterpene **13** haben eine neuartige tetracyclische Diolidstruktur, bei der ein γ -Butyrolacton mit beiden sechsgliedrigen Ringen kondensiert ist (**13**, R = Me; mäßige Aktivität gegen humane Hepatom-Zelllinien).^[22]

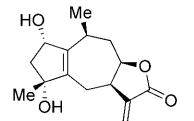
Ein Beispiel für diese letzte Klasse ist das Sonchucarpolid-Derivat **14**,^[23] das aus *Centaurea spinosa* isoliert wurde und schwach antibakteriell wirkt.



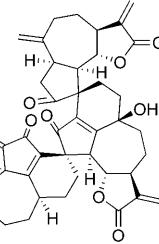
Richard Taylor studierte an der University of Sheffield und promovierte dort unter der Anleitung von Dr. D. Neville Jones. Nach Postdoc-Aufenthalten bei Dr. Ian Harrison und Prof. Franz Sondheimer wurde er Dozent an der Open University und dann an der UEA in Norwich. 1993 wechselte er auf den Lehrstuhl für organische Chemie an der University of York. Seine Forschungsinteressen liegen auf der Synthese von Naturstoffen und der Entwicklung neuer Synthesemethoden. Unter seinen Auszeichnungen ist das Pedler-Lectureship der Royal Society of Chemistry (2007). Taylor hatte das Präsidentenamt der RSC Organic Division inne; zurzeit ist er Präsident der International Society of Heterocyclic Chemistry und Editor von Tetrahedron.

2.3. Guaianolide

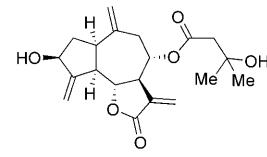
Drei neuartige α -Methylen- γ -butyrolacton-Guaianolide wurden in den letzten beiden Jahren entdeckt: **15** und **16** wurden 2008 aus *Pulicaria crispata*^[24] bzw. *Saussurea pulchella*^[25] isoliert. Im Jahr 2009 folgten dann mit Ainsliatrimere A (**17**) und B zwei bemerkenswerte Trimere eines Guaianolid-Sesquiterpens und mit Ainsliadimer B ein ähnliches Dimer aus *Ainsliaea fulviovires*. Diese Substanzen bewiesen starke cytotoxische Aktivität.^[26]



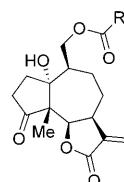
2 α ,4 α -Dihydroxy-7 α H,8 α H,10 α H-guaia-1(5),11(13)-dien-8 β ,12-olid **15**



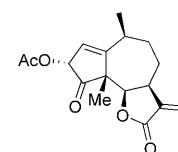
Ainsliatrimere A **17**
cytotoxisch



8 α -O-(3'-Hydroxy-3'-methylbutyryl)-desacylcynaropin **16**



Hispitolide **18**
(z.B. Hispitolide A (3), R = Et)
antiviral



19
(aus *Parthenium hysterophorus*)
cytotoxisch

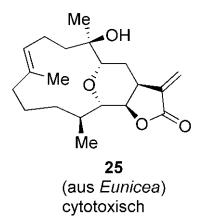
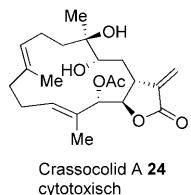
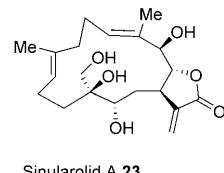
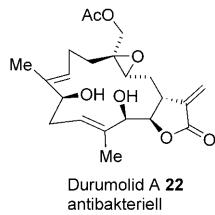
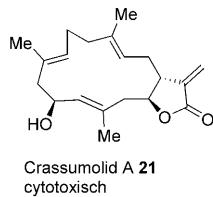
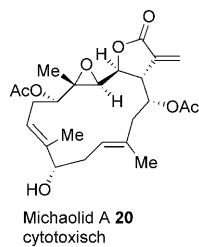
2.4. Pseudoguaianolide

Pseudoguaianolide sind strukturell eng mit Guaianoliden verwandt und unterscheiden sich nur durch die Position des C₁-Substituenten am Cyclopentanring. Bei Guaianoliden steht dieser Substituent in α -Position zur Ringverknüpfung, bei Pseudoguaianoliden befindet er sich an der Ringverknüpfung selbst. Zu kürzlich isolierten bioaktiven Pseudoguaianoliden gehören die Hispitolide **18**,^[7] die starke Wirkung gegen das Hepatitis-C-Virus zeigen, und cytotoxische Parthenin-Analoga wie **19** aus *Parthenium hysterophorus*.^[27]

2.5. Cembranolide

Immer zahlreicher wird derzeit eine Familie von α -Methylen- γ -butyrolactonen, die zu den Cembran-Diterpenen gehören. Bei diesen Cembranoliden handelt es sich um marine Naturstoffe, die vorwiegend aus Weichkorallen der Gattungen *Lobophytum*, *Simularia* und *Sarcophyton* sowie aus Gorgonien der Gattung *Eunicea* isoliert wurden und

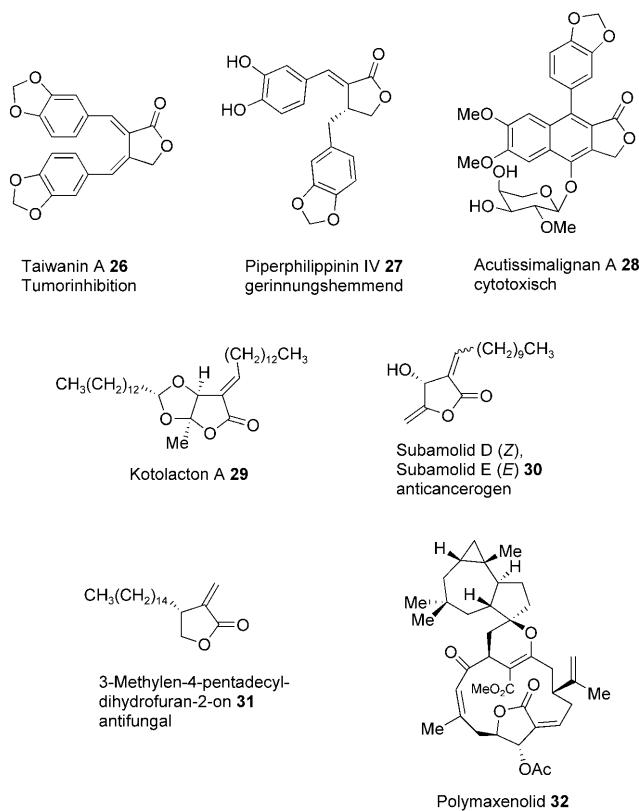
vermutlich der Verteidigung dienen. Insbesondere die Weichkorallen der Gattung *Lobophytum* erwiesen sich als reichhaltige Quelle für Cembranolide. Jüngere Beispiele sind das 2007^[28] aus *Lobophytum michaelae* isolierte Michaolid A (**20**; plus 11 Familienmitglieder) und das zusammen mit vier ähnlichen und ebenfalls neuen Verbindungen isolierte Crassumolid A (**21**).^[29] Beide Substanzen wirken cytotoxisch (z.B. gegen humane Colon- und Leukämie-Zelllinien). Das 2006 zusammen mit ähnlichen Verbindungen aus *Lobophytum durum* isolierte Durumolid A (**22**) enthält ebenfalls einen mit dem 14-gliedrigen Ring *trans*-anellierten α -Methylen- γ -butyrolacton-Ring und entfaltet eine starke antibakterielle Aktivität.^[30] Aus *Sinularia gibberosa*^[31] wurden die zu den Cembranoliden gehörenden Sinularolide isoliert, und aus *Sarcophyton crassocaule*^[32] die Crassocolide A–F (z.B. Crassocolid A, das gegen Brust-, Leber- und Lungenkrebs-Zelllinien cytotoxisch ist).



Auch aus Oktokorallen (Gorgonien) der Gattung *Eunicea* wurden einige bioaktive Cembranolide isoliert. Im Hinblick auf die Biosynthese (siehe Abschnitt 4) besonders interessant ist das Cembranolid **25**, das 2006 aus *Eunicea mammosa* isoliert wurde und mäßig cytotoxisch gegen viele Zelllinien ist.^[33] Anders als die aus *Lobophytum* und *Sinularia* sp. isolierten Metabolite **20–24** hat **25** eine zum 14-gliedrigen Ring *syn*-konfigurierte α -Methylen- γ -butyrolacton-Einheit.

2.6. Sonstige α -Alkylen- γ -butyrolactone

Ebenfalls in großer Zahl bekannt sind nichtterpenoide α -Alkylen- γ -butyrolactone. Immer zahlreicher wird die Familie der Lignane wie **26–28**. Taiwanin A (**26**), isoliert aus



Taiwania cryptomerioides, wurde als Inhibitor für das Wachstum von drei humanen Tumorzellarten identifiziert.^[34] Einer jüngeren Studie über seine Wirkungsweise zufolge, hält die Substanz den Zellzyklus während der G2M-Phase an und induziert eine p53-abhängige Apoptose.^[35] Aus *Piper philippinum* wurden 2007^[36] die zu den Lignanen gehörenden strukturverwandten Piperphilippine erhalten (z.B. Piperphilippin IV, **27**), die teilweise die Zusammenballung von Blutplättchen behinderten. Aus *Phyllanthus acutissima*^[37] wurden ähnliche Verbindungen isoliert, unter denen Acutissimalignan A (**28**) wegen seines tricyclischen Naphthalin- γ -lacton-Systems klar die interessanteste Struktur hat.

In den letzten fünf Jahren wurden auch einige recht einfach gebaute natürliche α -Alkylen- γ -butyrolactone **29–31** isoliert. Eine neue Substanzfamilie, der Kotolacton A (**29**) angehört, aus dem Stammholz von *Cinnamomum kotoense*^[38] und zwei neue monocyclische Butanolide namens Subamolid D und E,^[39] die 2008 aus den Blättern von *Cinnamomum subavenium* isoliert wurden, zeigten starke Aktivität gegen einen Colonkrebs-Stamm. Ebenfalls nur einen Ring hat ein 2009 beschriebenes Isolat aus dem Saft reifer Früchte von *Artobotrys odoratissimus*, 3-Methylen-4-pentadecylidihydrofuran-2-on (**31**), das stark antimykotisch wirkt.^[40] Als Biosyntheseweg für diesen C₂₀-Naturstoff wurde ein gemischter Isopren-Fettsäure-Weg angenommen.^[40] Auch für Polymaxenolid (**32**) aus der hybriden Weichkoralle *Sinularia maxima/Sinularia polydactyla* wurde eine gemischte Biosynthese angenommen. Vermutlich wird **32** durch Kondensation einer Cembranolid-Diterpenvorstufe mit einem Africanan-Sesquiterpen gebildet.^[41]

3. Biologische Aktivität

Eine Literatursuche (Beilstein CrossFire) zum α -Methylen-/ α -Alkyliden- γ -butyrolacton-Fragment – mit Einschränkung auf biologisch aktive Naturstoffe, die nach 1986 isoliert wurden – ergab fast 900 Treffer, wovon die meisten α -Methylenensysteme betrafen, jedoch auch über 80 substituierte Alkylidenverbindungen wurden aufgelistet. Die Verbindungen haben breitgefächerte und oft starke biologische Aktivitäten. Viele der neu entdeckten Naturstoffe wirken cytotoxisch/anticancerogen,^[5,6,8,10,17–22,26–29,31–35,37,39] aber auch entzündungshemmende,^[4,6] antibakterielle,^[23,30] gerinnungshemmende^[36] und antimykotische^[40] Aktivitäten wurden nachgewiesen. Kürzlich wurden α -Methylen- γ -butyrolactone mit antiviraler Aktivität identifiziert; zum Beispiel Parthenolid (**2**)^[6d] und die Hispitolide,^[7] die gegen das Hepatitis-C-Virus aktiv sind. Auch antiprotozoische, antiparasitische und fraßhemmende Aktivitäten sind bekannt.^[2]

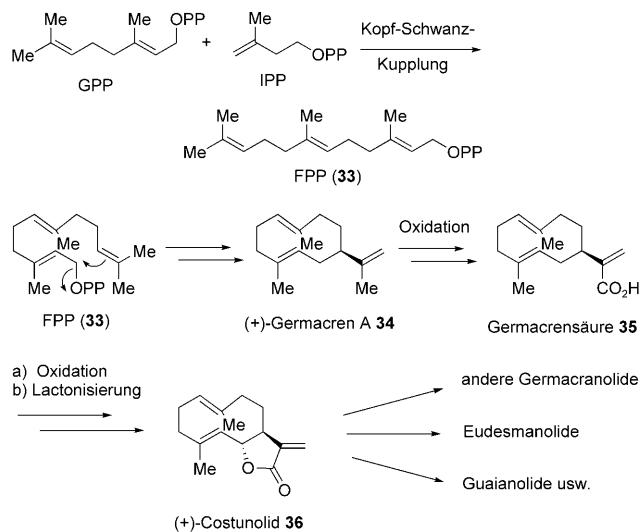
In diesem Zusammenhang soll aber auch die allergene Wirkung von α -Methylen- γ -butyrolactonen in Pollen, wo sie häufig vorkommen, angesprochen werden. Die Substanzen können eine allergische Kontaktdermatitis (ACD)^[42] und Photodermatitis^[43] auslösen. Wahrscheinlich bilden sich durch Michael-Reaktion der α -Methylen- γ -butyrolactone mit den Hautproteinen antigenen Substanzen in den Zellen der Epidermis.^[43] α -Methylen- γ -butyrolactone sind hervorragende Akzeptoren für konjugierte Additionen, worauf sich wahrscheinlich viele ihrer biologischen Aktivitäten gründen (z.B. die Reaktion mit L-Cystein-Resten von Proteinen/Enzymen).^[43,44]

Schließlich verdienen die nicht verschreibungspflichtigen Heilkräuter Arnika (gegen Zerrungen, Verstauchungen und Quetschungen)^[4] und Mutterkraut (entzündungshemmend, anticancerogen und antiviral)^[6] eine weitere Erwähnung in diesem Abschnitt. Gleiches gilt für Argabin (**4**), das in Kasachstan als Vorstufe für das Hydrochlorid des Dimethylamino-Addukts gegen Brust-, Lungen- und Leberkrebsformen verwendet wird.^[8b]

4. Biosynthese

Die Biosynthese der Sesquiterpen- α -Methylen- γ -butyrolactone läuft gemäß der Terpen-Biosynthese ab. Zwischenstufe ist das Geranylpyrophosphat (GPP), das durch Kopf-Schwanz-Kupplung an Isopentenylpyrophosphat (IPP) zu Farnesylpyrophosphat (FPP, **33**) umgewandelt wird (Schema 1). Bei der Standard-Biosynthese von Sesquiterpen- α -Alkyliden- γ -lactonen cyclisiert **33** zu (+)-Germacren A (**34**), das zu Germacrensäure (**35**) oxidiert wird. Frühe Übersichten^[1] haben dieses Thema ausgiebig behandelt, und in einem Kurzaufsatz von 2008 wurde es von Schall und Reiser wieder aufgenommen.^[16]

Eine jüngere Studie von de Kraker und Mitarbeitern beschäftigt sich umfassend mit der Biosynthese von Sesquiterpen-Lactonen in Zichorien (Schema 1).^[45] Aus den Wurzeln der Zichorie wurde ein Enzym isoliert, das Germacrensäure (**35**) zu Costunolid (**36**) umwandelt. Strukturell gesehen ist **36** das einfachste natürliche Germacranolid; es wird in der

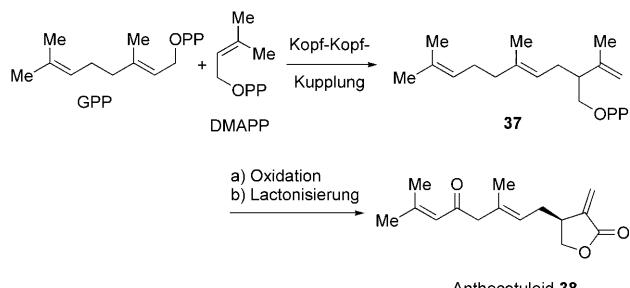


Schema 1.

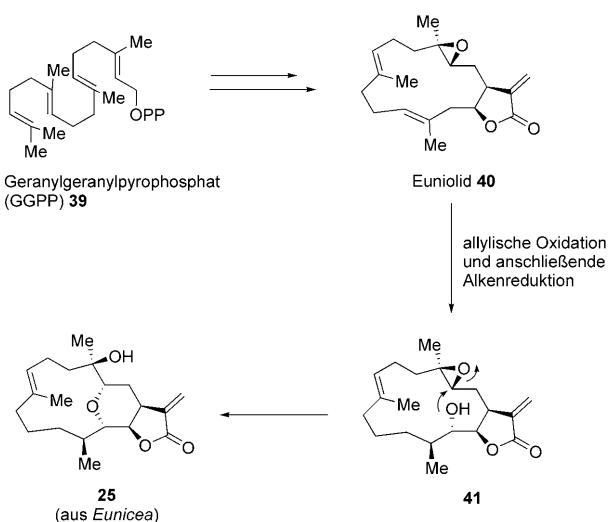
Biosynthese von komplexeren Germacranoliden sowie Eudesmanoliden und Guianoliden modifiziert. Eine detaillierte Übersicht von 2009^[46] enthält unter anderem auch eine theoretische Studie zum Mechanismus der biosynthetischen Cyclisierung, durch den die Germacranolide in Guianolide und Pseudoguaianolide umgewandelt werden.^[46]

Auch eine Biosynthese, die nicht über FPP verläuft, ist möglich; ein solcher Mechanismus wurde für Anthecotuloid (**38**)^[47] vorgeschlagen. **38** ist ein „unregelmäßiges“ Sesquiterpen- α -Methylen- γ -butyrolacton aus *Anthemis cotula* und anderen Asteraceen, dessen Kohlenstoffgerüst nicht mit einer FPP-Biosynthese vereinbar scheint. Umfassende Markierungsstudien führten van Klink et al. zu dem Ergebnis, dass **38** über das Pyrophosphat **37**, phosphoryliertes 3-Hydroxy-methyl-2,6,10-trimethylundeca-1,5,9-trien, als Zwischenstufe entsteht. Für die Bildung von Pyrophosphat **37** wird eine Kopf-Kopf-Kupplung von GPP und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) angenommen. Die Oxidation von **37** mit anschließender Lactonisierung ergibt dann Anthecotuloid (**38**, Schema 2).^[47]

Auch die Biosynthese des Cembranolids **25** wurde aufgeklärt.^[33] Aus Markierungsexperimenten, der Isolierung von Metaboliten und Synthesen folgte die plausible Reaktionsfolge in Schema 3. So wurden Euniolid (**40**) und das hydroxylierte Derivat **41** zusammen mit **25** isoliert. Es wurde vor-



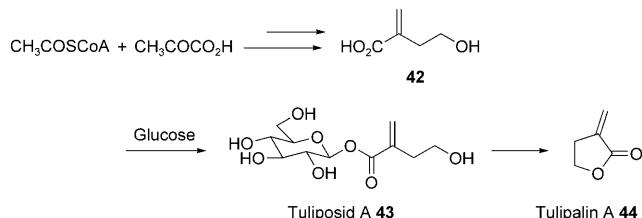
Schema 2. PP = Pyrophosphat.



Schema 3.

geschlagen, dass zunächst GGPP (39) zu 40 umgesetzt und dieses durch allylische Oxidation und Reduktion des Alkens in den Alkohol 41 umgewandelt wird. Das etherverbrückte Produkt 25 sollte dann durch die im Schema angedeutete Cyclisierung von 41 entstehen. Tatsächlich gelang diese Reaktion auch chemisch durch die Behandlung von 41 mit *p*-Toluolsulfonsäure.^[33,48]

In einer anderen Studie wurde die Biosynthese von α -Methylen- γ -butyrolacton (Tulipalin A, 44) untersucht (Schema 4).^[49] Hutchinson und Leete erforschten die Bio-



Schema 4.

synthese von Tuliposid A (43), ein in Tulpen vorkommendes 1-Acylglucosid, das hydrolytisch zu 44 umgewandelt wird und in dieser Form die Tulpenzwiebel vor Pilzbefall schützt. Mit markiertem Pyruvat wiesen die Forscher nach, dass eine anfängliche Kondensation von Pyruvat und Acetyl-CoA zu γ -Hydroxy- α -methylbuttersäure (42), der Vorstufe von Tuliposid A, führt.

Einige Naturstoffe aus „gemischten“ Biosynthesen wurden in Abschnitt 2.6 bereits angesprochen.

5. Synthese von α -Alkyldien- γ -butyrolactonen

Die Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen wurde intensiv untersucht und ist – bis 1986 – auch gut in Übersichten abgehandelt.^[1,13,14] Seither haben sich viele neue Methoden etabliert, die wir hier anhand von Anwendungs-

beispielen aus der Synthese komplexer Naturstoffe mit α -Alkyldien- γ -butyrolacton-Gruppen vorstellen wollen.

Die Syntheseansätze für das α -Methylen- und das α -Alkyldien- γ -butyrolacton-Motiv werden in sechs Hauptgruppen eingeteilt (Abbildung 2); alle darüber hinausgehenden Methoden werden in Abschnitt 5.7 beschrieben.

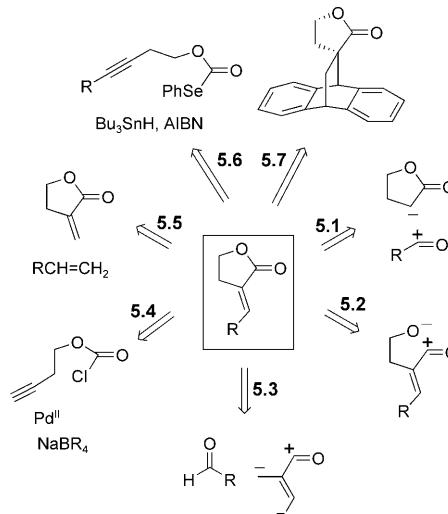
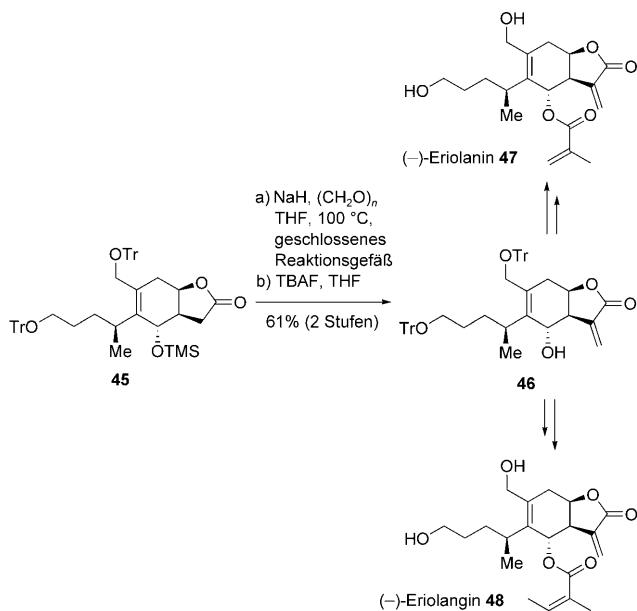


Abbildung 2. Unterteilung von Abschnitt 5 nach Syntheseansätzen.

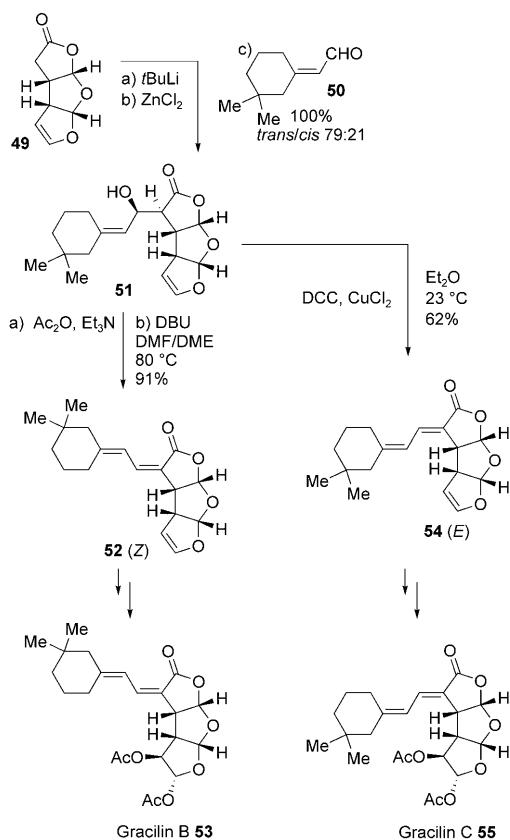
5.1. Alkylierung von γ -Butyrolactonen

Bei einer der üblichsten Methoden^[1,13,14] zur Herstellung von α -Methylen- γ -butyrolactonen wird ein γ -Butyrolacton-enolat, oder ein Äquivalent, mit Formaldehyd (oder einem Ameisensäureester mit anschließender Reduktion) umgesetzt. Das entstandene α -Hydroxymethyl- γ -lacton wird anschließend dehydratisiert, häufig durch Eliminierung des daraus abgeleiteten Sulfonatesters unter basischen Bedingungen. Eine spontane Wassereliminierung beobachteten hingegen Metz und Mitarbeiter, die mit dieser Methode die Antileukämie-Wirkstoffe (–)-Eriolanin (47) und (–)-Eriolangin (48, Schema 5)^[50] herstellten. Sie versetzten das γ -Butyrolacton 45 mit NaH und anschließend mit Paraformaldehyd, erhitzten die Mischung in THF im geschlossenen Reaktionsgefäß auf 100°C und erhielten so direkt die α -Methyleneinheit. Einen ähnlichen Ansatz mit LDA und gasförmigem Formaldehyd beschrieben kürzlich die Forschungsgruppen um Danishefsky (Totalsynthese von Spirotenuipesin A und B)^[51] und Mukai (Totalsynthese von (+)-Achalensolid).^[52]

Auch α -Alkyldien- γ -butyrolactone lassen sich so herstellen, wie Corey und Letavic bei der Totalsynthese von Gracilin B und C zeigten (53 bzw. 55; Schema 6).^[53] Durch Versetzen von Lacton 49 mit *t*BuLi und anschließend ZnCl₂ wurde das Zinkenolat gebildet, das durch den Aldehyd 50 quantitativ und mit guter Selektivität abgefangen werden konnte. Um eine *exo*-Alkyldien-Einheit mit entweder *E*- oder *Z*-Konfiguration zu erhalten, musste das β -Hydroxy- γ -lacton 51 verändert werden: Zur *Z*-Konfiguration 52 führte eine stereoselektive Dehydratisierung mit DCC/CuCl₂ mit 62 %



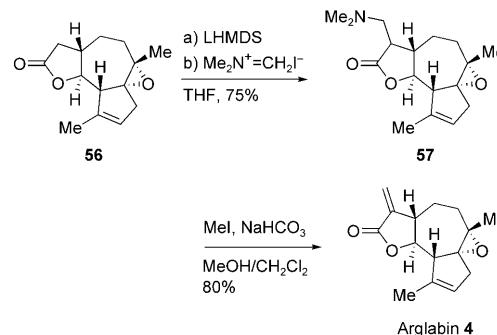
Scheme 5.



Scheme 6.

Ausbeute, die *E*-Konfiguration **54** wurde durch Acetylierung und Eliminierung mit 91 % Ausbeute erreicht. Ausgehend von **52** und **54** waren dann Gracilin B (**53**) bzw. Gracilin C (**55**) zugänglich.

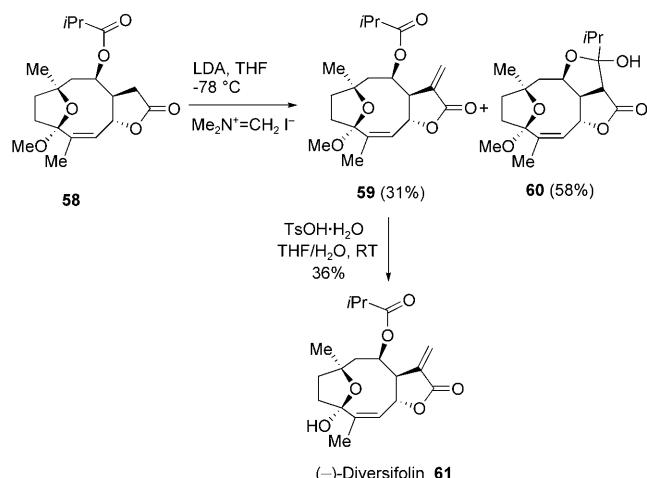
Anstelle von Formaldehyd kann auch das Eschenmoser-Salz verwendet werden. Diesen Ansatz nahmen Reiser und Mitarbeiter für die Totalsynthese des Guaianolids Argabin (**4**), das ein Hemmstoff für die Farnesyltransferase und ein vielversprechender Antitumorwirkstoff ist (Schema 7).^[9] Das



Scheme 7.

von dem γ -Lacton **56** abgeleitete Lithiumenolat wurde mit dem Eschenmoser-Salz als tertiäres Amine **57** mit guter Ausbeute abgefangen. Eine Methylierung mit anschließender Hofmann-Eliminierung führte dann glatt mit 80 % Ausbeute zu Argabin (**4**).

Den Ansatz einer Methylenierung durch Deprotonierung und Abfangen mit dem Eschenmoser-Salz (Schema 8) übernahm die Forschungsgruppe um Kobayashi 2009 in der ersten

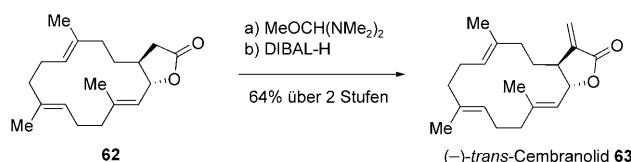


Scheme 8.

Totalsynthese des Germacrans (-)-Diversifolin (**61**), einem Inhibitor des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa\beta$.^[54] Zunächst synthetisierten sie das Lacton **58**, wobei sie den zehngliedrigen Ring durch eine Grubbs-Ringschlussmetathese aufbauten. Deprotonierung mit LDA und anschließende Behandlung mit dem Eschenmoser-Salz führten wie erwartet zum α -Methy-

len- γ -butyrolacton **59**, aber als Hauptprodukt entstand durch intramolekulare Claisen-Kondensation das Halbketal **60**. Interessanterweise lief die Eliminierung zum α -Methylen- γ -butyrolacton spontan ab. (Es musste kein MeI zugegeben werden, um die Hofmann-Eliminierung auszulösen.^[55]) Unter sauren Bedingungen und mit 36 % Ausbeute wurde das Methylketal **59** dann zu ($-$)-Diversifolin (**61**) hydrolysiert. In einem ähnlichen Beispiel wurde die α -Methylen- γ -butyrolacton-Einheit durch Cope-Eliminierung erzeugt.^[56]

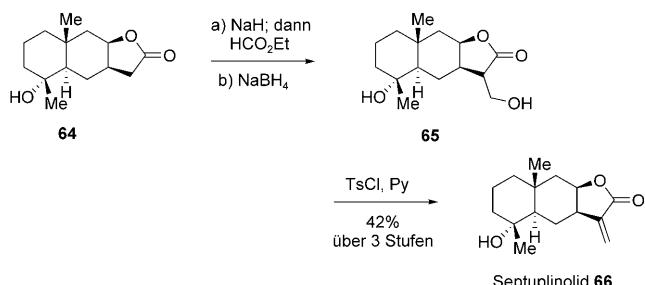
Im Jahr 1982 beschrieben Ziegler und Piwinski eine Variante der Methode mit dem Bredereck-Reagens (Bis(dimethylamino)methoxymethan) und anschließender Reduktion des erzeugten Aminoalkens.^[57] Dieses Verfahren wendeten Taber und Song 1997 für die Totalsynthese von ($-$)-trans-Cembranolid an (**63**; Schema 9).^[58] Zuerst wurde das γ -



Schema 9.

Lacton **62** direkt (ohne Base- oder Lösungsmittelzusatz) mit dem Bredereck-Reagens versetzt und dann mit DIBAL-H behandelt, was mit 64 % Ausbeute über beide Stufen zu ($-$)-trans-Cembranolid (**63**) führte.

Den bereits angesprochenen Ansatz mit Ameisensäureester als Abfangreagens nahmen Tada und Mitarbeiter für die Synthese des Eudesmanolids Septuplinolid (**66**, Schema 10).^[59] Zunächst stellten sie mit Natriumhydrid das

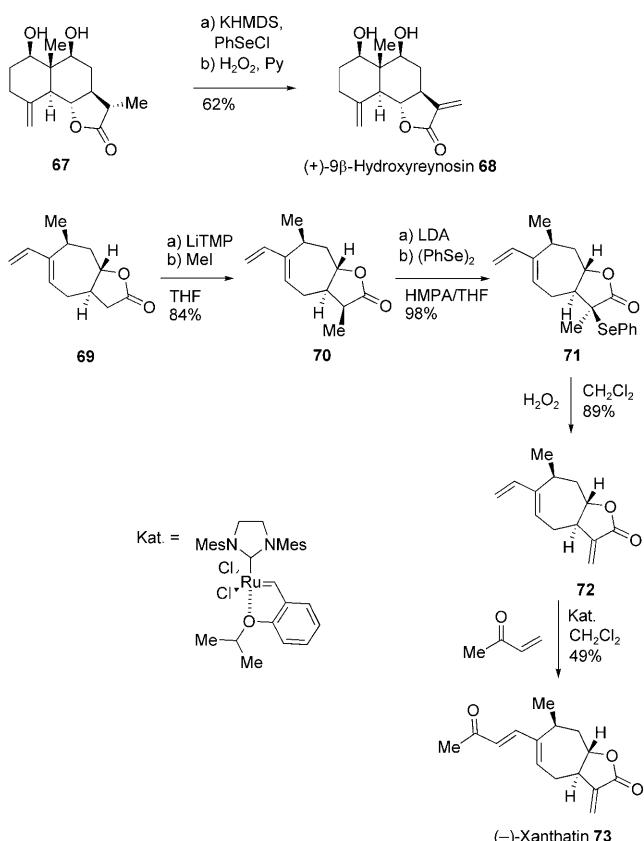


Schema 10.

Enolat des γ -Butyrolactons **64** her, das sie dann mit Ethylformiat abfingen. Der entstandene Aldehyd wurde mit Natriumborhydrid zum α -(Hydroxymethyl)- γ -butyrolacton **65** reduziert. Ohne weitere Reinigung wurde der Alkohol **65** mit Tosylchlorid und Base in Septuplinolid (**66**) umgesetzt (42 % Ausbeute über die drei Stufen).

Ein weiterer etablierter Weg zu α -Methylen- γ -butyrolactonen geht von α -Methyllactonen aus, in denen die ungesättigte Gruppe durch eine regioselektive Eliminierung eingeführt wird. Die gängigste Variante dieses Verfahrens sieht ein α -Phenylselenid als Zwischenstufe vor, das oxidiert und anschließend einer β -Eliminierung unterzogen wird. Auf diese

Weise synthetisierten Oltra und Mitarbeiter das Eudesmanolid (+)-9 β -Hydroxyreynosin (**68**; Schema 11).^[60] Sie versetzten das aus dem γ -Lacton **67** abgeleitete Enolat mit



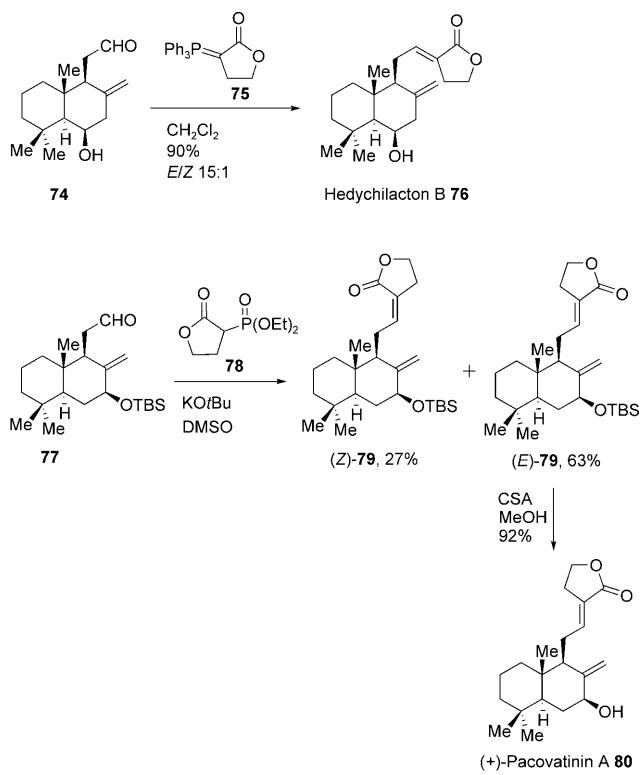
Schema 11.

Phenylselenylchlorid und erhielten (+)-9 β -Hydroxyreynosin (**68**) nach Oxidation des entstandenen Selenids und Eliminierung von Selenoxid mit 62 % Ausbeute über beide Stufen.

Mehrere Synthesen haben dieses Selenierungskonzept jüngst genutzt.^[61–64] Shishido und Mitarbeiter synthetisierten so das antibakterielle Sesquiterpenoid ($-$)-Xanthatin (**73**; Schema 11).^[64] Zunächst wurde das α -Methyl- γ -butyrolacton **70** mit LDA zum Enolat umgesetzt, das dann mit Diphenyldiselenid in nahezu quantitativer Ausbeute abgefangen wurde. Die Oxidation mit anschließender Eliminierung führte zum α -Methylen- γ -butyrolacton **72** mit 89 % Ausbeute. Nach einer Kreuzmetathese mit Methylvinylketon und dem Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation wurde ($-$)-Xanthatin (**73**) mit 49 % Ausbeute erhalten. Hierbei lief die Metathese in Gegenwart der α -Methylen- γ -butyrolacton-Einheit ab.

Bei einem anderen Weg zu α -Alkylienen- γ -butyrolactonen wird ein aktiviertes γ -Lacton direkt alkylidiert. Frühe Verfahren nutzten Wittig- und Horner-Wadsworth-Emmons-(HWE)-Olefinierungen von α -Phosphoranyl- oder α -Phosphonoyl- γ -lactonen mit Paraformaldehyd,^[1] und diese Reaktionen wurden seitdem oft angewendet.^[65,66] Kürzlich nutzten Jung und Murakami das Verfahren für die Totalsynthese von (\pm)-Hedychilacton B (**76**; Schema 12).^[67] Im letzten Schritt

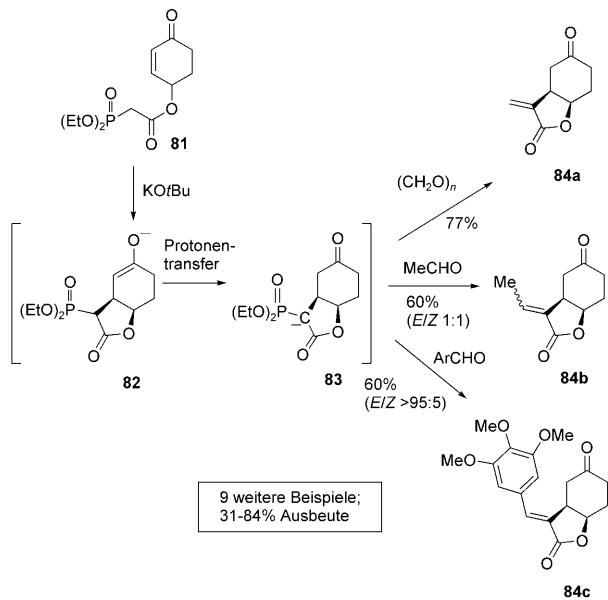
α -Methylen- γ -butyrolactone



Scheme 12.

der Totalsynthese wurde der Aldehyd **74** mit α -(Triphenylphosphoranyl)- γ -butyrolacton (**75**) mit 90 % Ausbeute umgesetzt.

Akita und Mitarbeiter verwendeten den Phosphonat-Ansatz in der Endphase der Totalsynthese von (+)-Pacovatinin (**80**; Schema 12).^[68] Eine HWE-Olefinition von Aldehyd **77** mit α -Diethylphosphono- γ -butyrolacton (**78**) und KOtBu in DMSO ergab das gewünschte Isomer (*E*)-**79** und

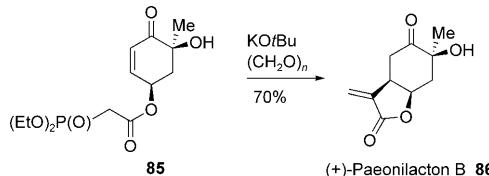


Scheme 13.

das ungewünschte (*Z*)-**79** in 63 bzw. 27 % Ausbeute. Als letzter Schritt der Totalsynthese von (+)-Pacovatinin wurde dann die TBS-Schutzgruppe in (*E*)-**79** mit Camphersulfonsäure (CSA) mit 92 % Ausbeute entfernt.

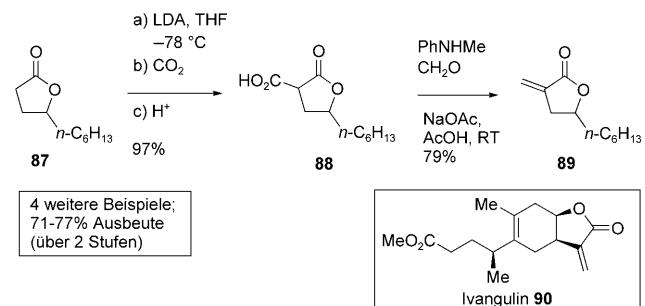
Kürzlich nutzten Taylor und Mitarbeiter den HWE-Ansatz in einer effizienten TIMO-Reaktionssequenz („telescoped intramolecular Michael/olefination“; Schema 13).^[69] Zunächst wurde das Anion des α -Phosphono- γ -lactons **83** in situ durch intramolekulare Michael-Reaktion und Protonentransfer erzeugt, und nach anschließender Addition von Paraformaldehyd wurde das *cis*-anellierte α -Methylen- γ -butyrolacton **84a** mit 77 % Ausbeute erhalten. Diese Methode war auch auf aliphatische und aromatische Aldehyde übertragbar, sodass zum Beispiel die α -Alkyliden- γ -butyrolactone **84b** und **84c** hergestellt werden konnten.

Auf der TIMO-Methode beruht auch eine kurze Synthese von (+)-Paeonilacton B (**86**; Schema 14).^[69] Bei der Reaktionssequenz kann folglich ein nichtgeschützter tertiärer Alkohol vorliegen.



Scheme 14.

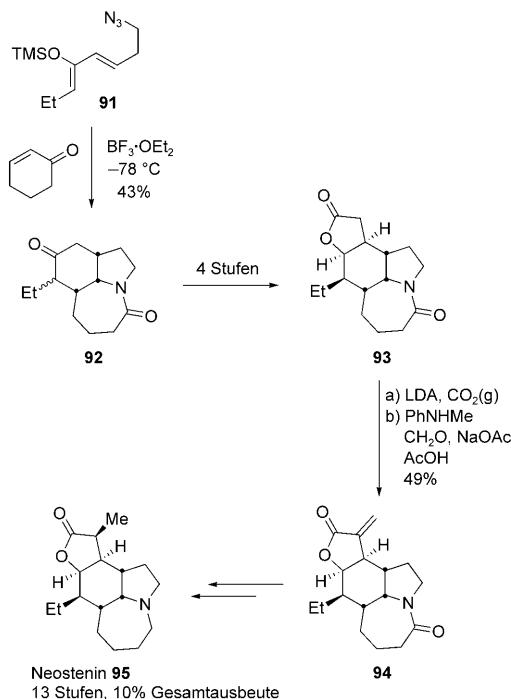
Ein ähnliches Verfahren ohne Phosphorreagentien beschrieben Greene und Mitarbeiter 1993 für die α -Methylierung von γ -Lactonen.^[70] Hier folgte auf eine α -Carboxylierung eine Mannich-Reaktion mit anschließender Decarboxylierung (Schema 15). Zunächst wurde aus **87** mit LDA das



Scheme 15.

Enolat erzeugt, das mit gasförmigem Kohlendioxid behandelt und protoniert wurde. Die anschließende Reaktion der Carbonsäure **88** mit einer Mischung von wässrigem Formaldehyd und *N*-Methylanilin in gepufferter Essigsäure führte zu dem α -Methylen- γ -butyrolacton **89** (bis 77 % Ausbeute über beide Stufen). Nur geringfügig anders gingen Metz et al. vor, die Methoxymagnesiumcarbonat zur Carboxylierung eines γ -Butyrolactons verwendeten und dann durch Mannich-Reaktion und Decarboxylierung nach Greene das Secoëudesmanolid Ivangulin (**90**) herstellten.^[71]

Greenes Ansatz wurde in vielen Totalsynthesen angewendet.^[71–75] Aubé und Mitarbeiter zum Beispiel nutzten das Verfahren im Jahr 2008 für ihre Synthese des *Stemona*-Alkaloids (\pm)-Neostenin (95; Schema 16).^[75] Eine elegante

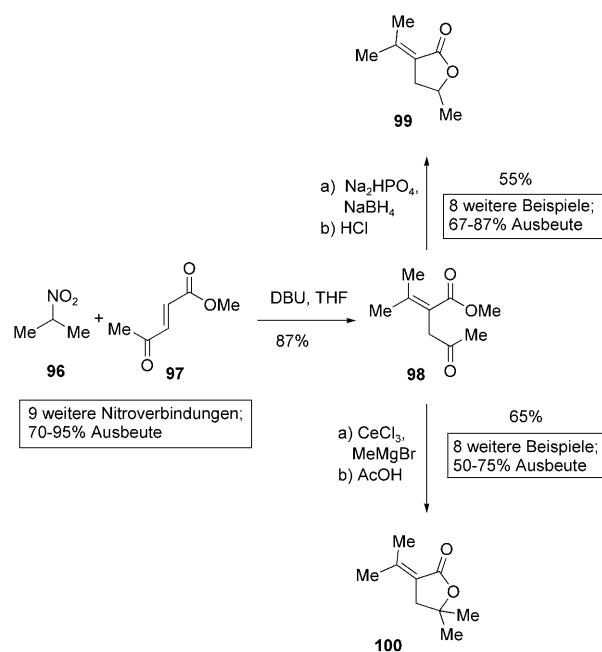


Schema 16.

Diels-Alder-/Azido-Schmidt-Tandemreaktion von Azido-Silylenolether 91 und Cyclohexenon ergab selektiv das *endo*-Addukt 92 mit 43% Ausbeute. Diese Zwischenstufe wurde weiter zum γ -Lacton 93 umgesetzt, das mit Greenes Verfahren zum α -Methylen- γ -butyrolacton 94 umgewandelt wurde. Eine diastereoselektive Hydrierung mit dem Adams-Katalysator und anschließende Reduktion des Amids mit P_2S_{10} und Raney-Nickel führten zu Neostenin (95). Diese Synthese veranschaulicht den großen Wert der α -Methylen- γ -butyrolacton-Einheit als Vorstufe für α -Methyl- γ -butyrolactone in der Naturstoffsynthese.

5.2. Lactonisierung

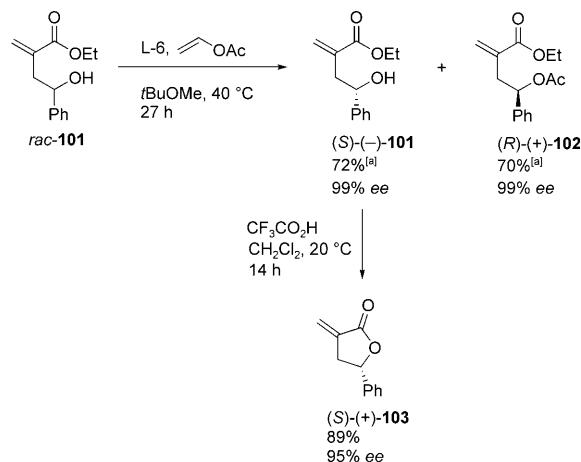
Durch Lactonisierung zum α -Methylen- γ -butyrolacton-Ring zu gelangen, ist ein gängiges Verfahren, das in frühen Übersichten bereits ausführlich besprochen wurde.^[1,13,14] Ballini und Mitarbeiter entwickelten jedoch eine interessante Variante:^[76] Den Anfang bildet dabei die regioselektive konjugierte Addition eines Nitroalkans (z. B. 96) an das Enon 97 (Schema 17). Die Addukte 98 wurden dann mit Natriumborhydrid in Gegenwart von 12.5 Mol-% Natriumhydrogenphosphat-Dodecahydrat reduziert, und nach saurer Aufarbeitung wurden die α -Alkyldien- γ -butyrolactone 99 mit guten Ausbeuten erhalten. Vallini und Mitarbeiter untersuchten auch die Reaktion des Michael-Addukts 98 mit Grignard-



Schema 17.

Reagentien. Entscheidend war hierbei die Verwendung von wasserfreiem Cer(III)-chlorid, um Konkurrenzreaktionen zu vermeiden. Zu einer Suspension von 98 und Cer(III)-chlorid wurden bei -70°C verschiedene Grignard-Reagentien gegeben, und nach saurer Aufarbeitung wurden α -Alkyldien- γ -butyrolactone wie 100 mit guten Ausbeuten erhalten.

Adam und Mitarbeiter entwickelten einen effektiven Zugang zu optisch aktiven α -Alkyldien- γ -butyrolactonen durch enzymkatalysierte Racematspaltung (Schema 18).^[77] Sie unterzogen den racemischen γ -Hydroxyester *rac*-101 einer Acetylierung in Gegenwart der Lipase Chirazym L-6 und erhielten somit den Ester (*S*)-(–)-101 und das Acetat (*R*)-(+)102 mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen und 50% Umsatz. Die Cyclisierung des optisch aktiven Hydroxyesters (*S*)-(–)-101 mit Trifluoressigsäure führte dann

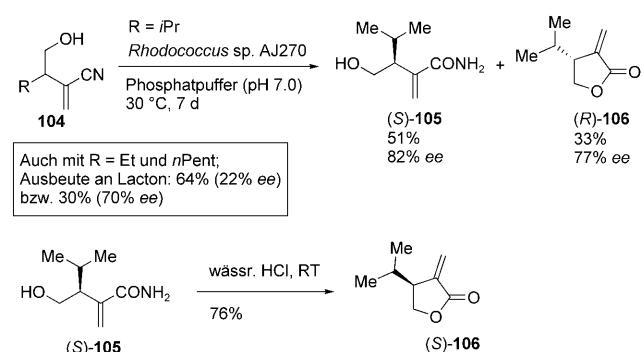


Schema 18. [a] Ausbeuten bezogen auf 100% Umsatz.

α -Methylen- γ -butyrolactone

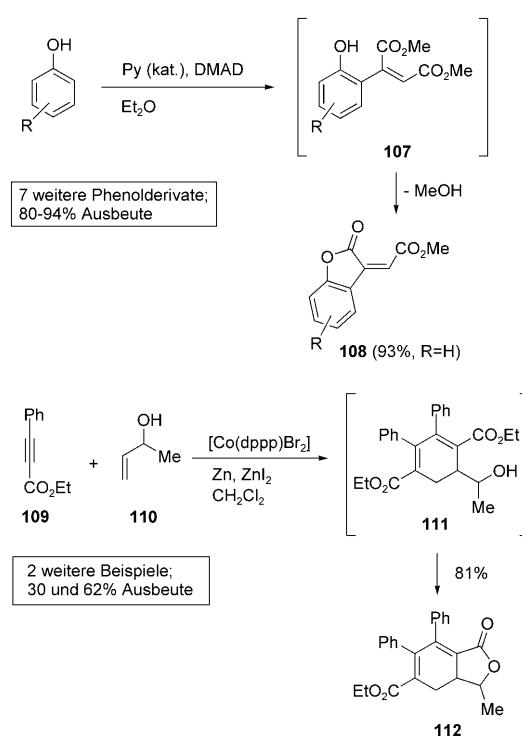
zum α -Methylen- γ -butyrolacton (*S*)-(+)-**103** mit 89 % Ausbeute und 95 % ee.

Wang und Zhao beschrieben 2002 die Herstellung von optisch aktiven β -Alkyl- α -methylenebutyrolactonen durch eine enantioselektive Biotransformation.^[78] Sie untersuchten die Hydrolyse der einfach zugänglichen Nitrile **104** mit ganzen Zellen von *Rhodococcus* sp. AJ270, einem Mikroorganismus mit leistungsfähigem Nitrilhydratase-Amidase-System, als Katalysator. Das beste Beispiel war die enantioselektive Hydrolyse und anschließende Cyclisierung von **104** ($R = iPr$) zum *R*- α -Methylen- γ -butyrolacton **106** mit 33 % Ausbeute und 77 % ee (Schema 19), allerdings verlief die



Schema 19.

Umwandlung sehr langsam. Das *S*-Amid **105** wurde mit 51 % Ausbeute und 82 % ee erhalten. Mit mäßiger Ausbeute wurde **105** in Salzsäure chemisch in das entsprechende α -Methylen- γ -butyrolacton (*S*)-**106** umgewandelt.

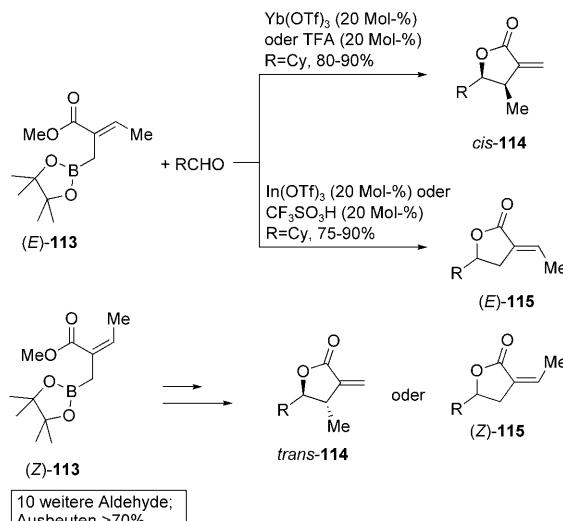


Schema 20. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan.

Mit einer jüngst entwickelten Methode gelang Yavari und Hossaini die Herstellung von benzanellierten α -Methylen- γ -butyrolactonen **108** durch die Reaktion von Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD) mit Phenolen in Gegenwart von katalytischen Mengen an Pyridin (Schema 20).^[79] Zunächst ergab die Addition von Pyridin an DMAD eine aktivierte Spezies, an die das Phenol addierte. Dabei entstand ein Stickstoff-Ylid, das nach Protonenübertragung und Eliminierung von Pyridin in die Zwischenstufe **107** überging. Eine intramolekulare Lactonisierung führte mit hoher Ausbeute zu den anellierten α -Methylen- γ -butyrolactonen **108**.

Mit einem ähnlichen Verfahren stellten Hilt und Mitarbeiter anellierte α -Alkyldien- γ -butyrolactone wie **112** her (Schema 20).^[80] Sie untersuchten die [2+2+2]-Cycloaddition eines substituierten Alkinoats an einen Allylalkohol in Gegenwart von katalytischen Mengen $[Co(dppp)Br_2]$. Durch regioselektive Cycloaddition entstand aus dem Phenylpropionat **109** und 1-Methyl-2-propen-1-ol (**110**) die 1,3-Cyclohexadien-Zwischenstufe **111**, deren Lactonisierung mit 81 % Ausbeute zum α -Alkyldien- γ -butyrolacton **112** führte.

Durch eine Erweiterung der ursprünglich von Hall und Kennedy^[81] entwickelten Methode gelang Ramachandran und Pratihar die selektive Synthese von β,γ -disubstituierten α -Methylen- γ -butyrolactonen **114** oder γ -substituierten α -Alkyldien- γ -butyrolactonen **115** (Schema 21).^[82] In Gegen-

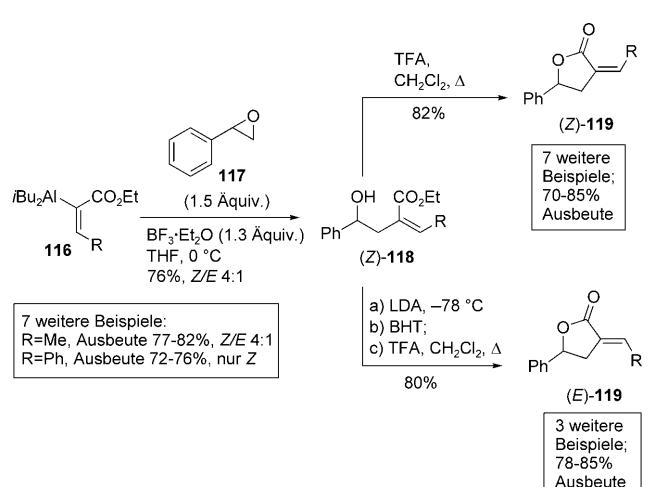


Schema 21.

wart von 20 Mol-% $Yb(OTf)_3$ oder TFA setzten sie Aldehyde mit dem Reagens *(E)*-**113** zu *cis*- β,γ -disubstituierten α -Methylen- γ -butyrolactonen **114** um. Zunächst erfolgte dabei eine Crotylboration, danach die Lactonisierung. Mit stärkeren Lewis- oder Brønsted-Säuren wie $In(OTf)_3$ wurden die γ -substituierten *E*- α -Alkyldien- γ -butyrolactone **115** gebildet. Hierbei ging eine Oxoniumion-Zwischenstufe eine Oxonia-Cope-Umlagerung mit anschließender Lactonisierung ein. Auf ähnliche Weise wurden mit *(Z)*-**113** die Produkte *trans*-**114** und *(Z)*-**115** gewonnen. Diese Methode bleibt auf die

Herstellung von γ -Alkylderivaten beschränkt, weil γ -Arylderivate sich carbokationisch umlagern, sodass *cis*- oder *trans*- β,γ -disubstituierte α -Methylen- γ -butyrolactone entstehen.^[83] Jüngst gelang Chataigner und Mitarbeitern mit einem ähnlichen Ansatz die stereoselektive Synthese von γ -substituierten α -Methylen- γ -butyrolactonen.^[84]

Danach erweiterten Ramachandran und Mitarbeiter ihre Methode durch Alkenylaluminierung von 2-Aryloxiranen **117**, um die entsprechenden *Z*- α -Alkyleniden- γ -aryl- γ -butyrolactone **119** herzustellen.^[85] Durch die Reaktion des leicht zugänglichen [α -(Ethoxycarbonyl)alkenyl]diisobutylaluminium **116** mit Styroxid **117** in Gegenwart von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ wurde der Homoallylalkohol **118** mit 76% Ausbeute erhalten (*Z/E* 4:1; Schema 22). Nach der Reinigung mit Lactonisierung zum *Z*- α -Alkyleniden- γ -phenyl- γ -butyrolacton **119** mit 82% Ausbeute in Form eines einzigen Isomers. Das *E*- α -Alkyleniden- γ -aryl- γ -butyrolacton **119** wurde mit hohen Ausbeuten durch basische Isomerisierung des Homoallylalkohols **118** mit anschließender Lactonisierung hergestellt.



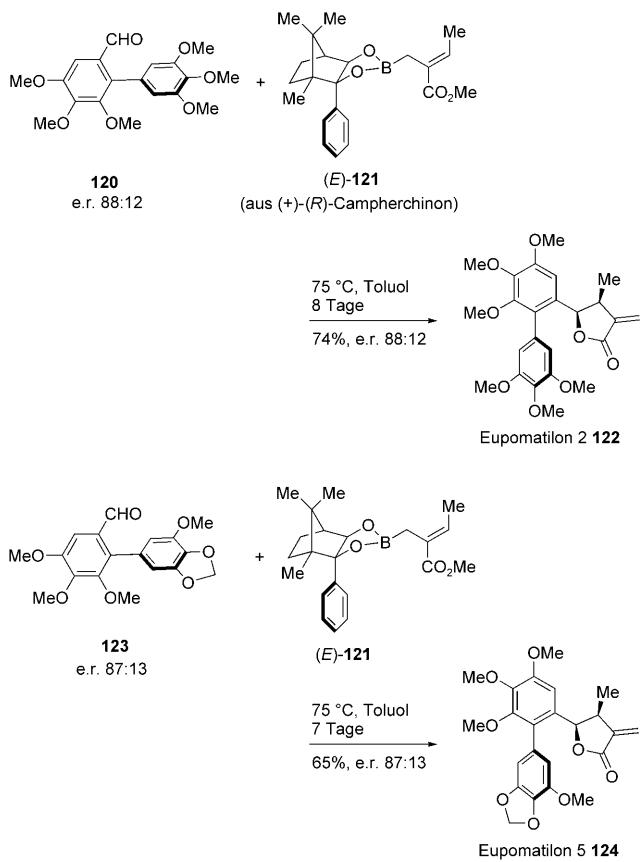
Schema 22. BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol.

nisierung zum *Z*- α -Alkyleniden- γ -phenyl- γ -butyrolacton **119** mit 82% Ausbeute in Form eines einzigen Isomers. Das *E*- α -Alkyleniden- γ -aryl- γ -butyrolacton **119** wurde mit hohen Ausbeuten durch basische Isomerisierung des Homoallylalkohols **118** mit anschließender Lactonisierung hergestellt.

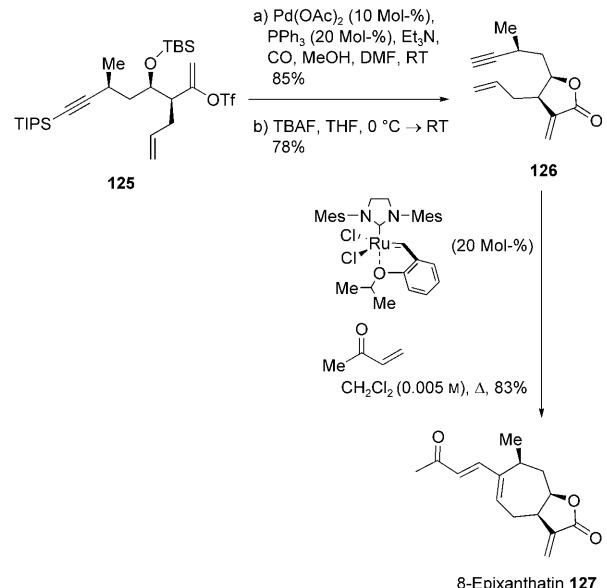
Coleman und Mitarbeiter gingen für die Totalsynthese der Lignane Eupomatilon 2 (**122**) und Eupomatilon 5 (**124**) den Weg einer effizienten diastereoselektiven thermischen Carbomethoxycrotylboration von Biarylaldehyden (Schema 23).^[86] Die Naturstoffe wurden mit guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten erhalten, allerdings liefen die Reaktionen sehr langsam ab.

Die erste Totalsynthese des Sesquiterpen-Lactons (+)-8-Epixanthatin (**127**), das für seine Antimalaria- und Antitumoraktivität bekannt ist, gelang Martin und Mitarbeitern im Jahr 2005 (Schema 24).^[87] Eine Palladium-katalysierte Reaktionsfolge aus Carbynylierung und Lactonisierung führte, ausgehend vom Vinyltriflat **125**, zu dem α -Methylen- γ -butyrolacton **126**. Durch eine anschließende Dominoreaktion aus Enin-Ringschlussmetathese und Kreuzmetathese in Gegenwart von 20 Mol-% des Hoveyda-Grubbs-Katalysators der zweiten Generation konnte der Naturstoff mit 83% Ausbeute hergestellt werden.

Spilling und Mitarbeiter synthetisierten 2008 zwei Diastereomere eines Phosphonatanalogons des Acetylcholines-



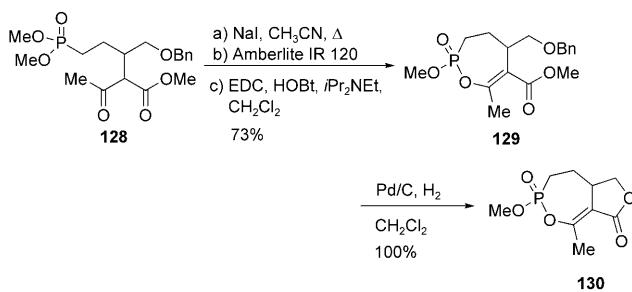
Schema 23.



Schema 24.

terase(AChE)-Inhibitors Cyclophostin (Schema 25).^[88] Hierbei führte eine selektive Monodemethylierung und Protionierung des Phosphonats **128** zur entsprechenden Phosphonsäure, die dann durch Cyclisierung zu einer Diastereomerenmischung von **129** umgewandelt wurde (73 % Ausbeute

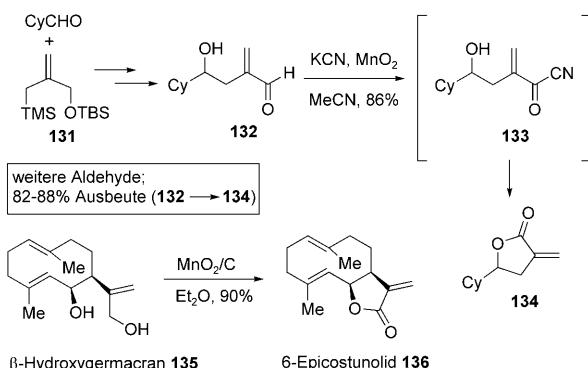
α -Methylen- γ -butyrolactone



Schema 25.

über drei Stufen). Durch selektive Debenzylierung wurde dann der primäre Alkohol gebildet, der spontan cyclisierte und das Phosphonatanalogon **130** von Cyclophostin als Diastereomerenmischung mit quantitativer Ausbeute ergab.

Zum Schluss dieses Abschnitts sollen noch Beispiele genannt werden, bei denen durch Oxidation ungesättigte Carbonsäurederivate gebildet werden, die anschließend in situ lactonisieren. Markó und Mitarbeiter stellten aus einfachen Aldehyden und dem Allylsilan **131** γ -Hydroxyaldehyde wie **132** her (Schema 26).^[89] Durch Coreys MnO₂/Cyanid-Ver-



Schema 26

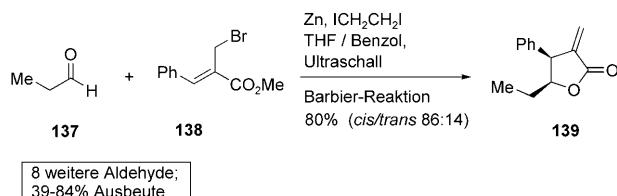
fahren erhielten sie effizient die substituierten α -Methylen- γ -butyrolactone (z.B. **134**). Hierbei wurde das zunächst gebildete Cyanhydrin zu dem Acylcyanid **133** oxidiert, das in situ lactonisierte. Massanet und Mitarbeiter zeigten jedoch 2008 bei der Synthese von 6-Epicostunolid (**136**), dass solche oxidativen Lactonisierungen nicht immer Cyanidzusatz benötigen (Schema 26).^[90]

5.3. Metallorganischer Ansatz nach Dreiding und Schmidt

Dreiding et al. und Schmidt et al. entwarfen 1970 eine Eintopfmethode zur Herstellung von α -Methylen- γ -butyrolactonen, bei der 2-Brommethylacrylester mit Zink zu einem funktionalisierten metallorganischen Reagens umgesetzt werden; wird dann ein Aldehyd zugegeben, entstehen in spontaner Cyclisierung α -Methylen- γ -butyrolactone. Die Reaktion läuft über einen sechsgliedrigen sesselförmigen Übergangszustand ab und ist *cis*-selektiv. Ihre Methode ist

einer der einfachsten und direktesten Wege zu α -Methylen- γ -butyrolactonen. Sie wird allgemein genutzt und ist mittlerweile gut in Übersichten referiert.^[1] Auch Chrom-,^[91] Zinn-,^[92] Indium-^[93] und Cu/Zn-Varianten^[94] der Dreiding-Schmidt-Reaktion wurden angewendet. (Eine radikalische Variante mit [Cp₂TiCl] zeigt Schema 56.)

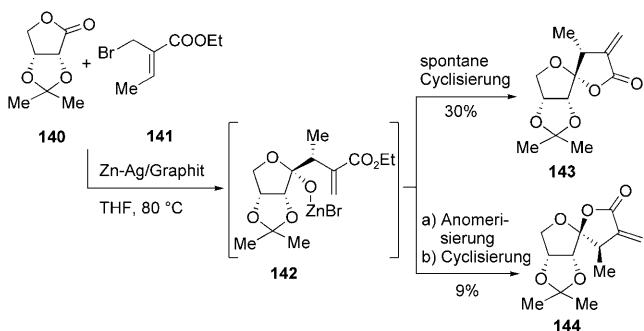
Um die 3,4-disubstituierten α -Methylen- γ -butyrolactone 139 herzustellen, wählten Chu und Mitarbeiter eine interessante Variante des Dreiding-Schmidt-Ansatzes (Schema 27).^[95] Bei der Zugabe von 3-Phenylallylbromid 138



Schema 27.

zu Propanal (**137**) unter Ultraschallbehandlung lief erwartungsgemäß eine Addition und anschließend eine In-situ-Cyclisierung zum 3,4-disubstituierten α -Methylen- γ -butyrolacton **139** ab (80% Ausbeute). Für den Erfolg der Reaktion war die Wahl des Lösungsmittels entscheidend: Eine Mischung von THF und Benzol ergab das α -Methylen- γ -butyrolacton **139** als einziges Produkt, in DMF hingegen fand keine Lactonisierung statt, und es wurde auch kein acyclisches Allylierungsprodukt beobachtet.

Csuk und Mitarbeiter wählten ein Dreiding-Schmidt-Verfahren, bei dem sie durch Umsetzung mit Zink-Silber/Graphit ein hoch reaktives metallorganisches Reagens erhielten. Mit diesem synthetisierten dann die von Kohlenhydraten abgeleiteten Spiro- α -methylene- γ -butyrolactone **143** und **144** mit einem zusätzlichen stereogenen Zentrum in β -Stellung (Schema 28).^[96] Bei diesem Verfahren wird eine

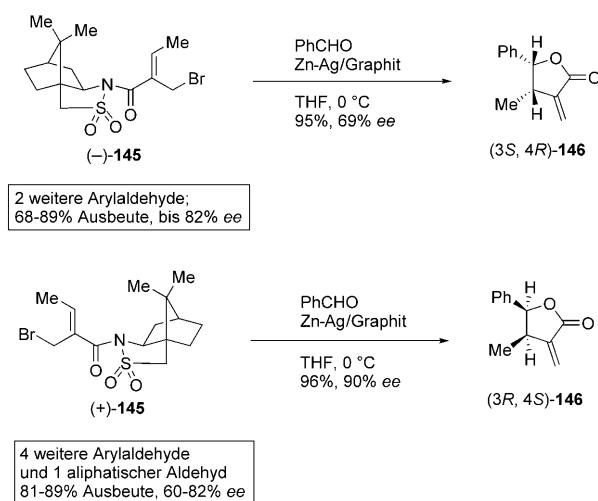


Schema 28.

Alkoxid-Zwischenstufe **142** durchlaufen, die spontan mit 30% Ausbeute zu **143** cyclisiert. Das isomere Produkt **144** entsteht durch Anomerisierung mit anschließender Cyclisierung mit 9% Ausbeute.

Danach entwickelte die Forschungsgruppe um Csuk eine enantioselektive Variante der Dreiding-Schmidt-Reaktion,

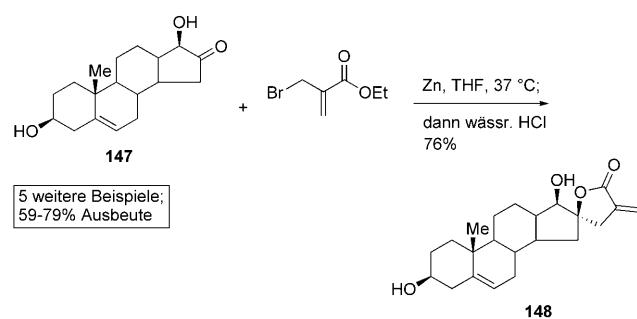
um mithilfe eines Oppolzer-Sultamderivats die chiralen α -Methylen- γ -butyrolactone **146** herzustellen (Schema 29).^[97] Die Reaktionen von enantiomerenreinem 2-Brommethylsultamamid **145** mit verschiedenen Aldehyden und Zink-



Schema 29.

Silber/Graphit ergaben β -Methyl- α -methylen- γ -butyrolactone wie **146** mit hohen Ausbeuten und mäßigen Enantiomerenüberschüssen. Auf ähnliche Weise wurden Analoga ohne β -Substituent hergestellt.^[97]

Nach wie vor findet der klassische Dreiding-Schmidt-Prozess weithin Verwendung. Trivedi und Mitarbeiter gelang damit eine hoch stereoselektive Synthese eines Spiro- α -methylen- γ -butyrolactons mit Steroidgerüst (Schema 30).^[98]

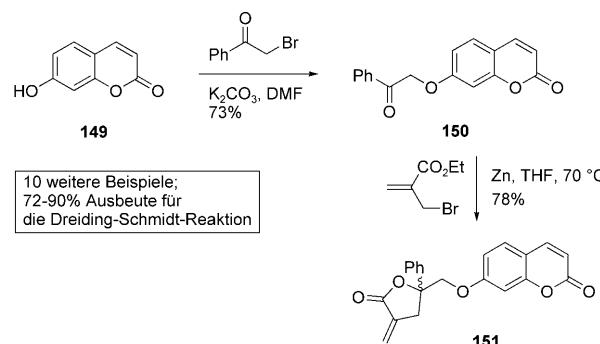


Schema 30.

Diese Reaktion lief mit einer ganzen Reihe von α -Hydroxyketon-Steroiden ab. Entscheidend für die Stereoselektivität war die α -Hydroxygruppe, denn im Übergangszustand wird Zink durch das Hydroxy- und das Carbonyl-Sauerstoffatom chelatisiert. So wurde zum Beispiel das α -Hydroxyketon **147** mit 76% Ausbeute zum Spiro- α -methylen- γ -butyrolacton **148** in Form eines einzigen Diastereomers umgesetzt.

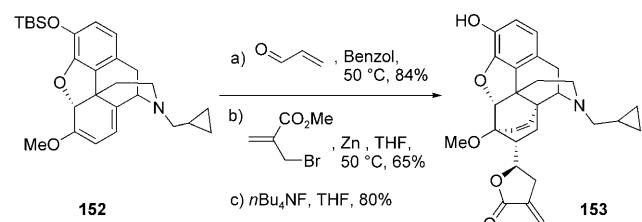
Bei ihrer Suche nach neuen Verbindungen mit gerinnungs- und thrombozytenaggregationshemmenden oder gefäßrelaxierenden Eigenschaften synthetisierten Tzeng und Mitarbeiter eine Reihe von Cumarin-, Naphthalin- und Chi-

nolinderivaten, die sämtlich die α -Methylen- γ -butyrolacton-Einheit enthielten.^[99] Beispielsweise wurde 7-Hydroxycumarin (**149**) leicht in das Keton **150** umgewandelt. Die anschließende Dreiding-Schmidt-Reaktion lieferte das α -Methylen- γ -butyrolacton **151**, das als starker Inhibitor der Blutplättchenaggregation identifiziert wurde (Schema 31).^[99]



Schema 31.

Nelson und Mitarbeiter synthetisierten nach der klassischen Dreiding-Schmidt-Methode das α -Methylen- γ -butyrolacton **153**, das dem starken Opioid Etorphin ähnelt (Schema 32).^[100] Nach einer Diels-Alder-Reaktion von Di-



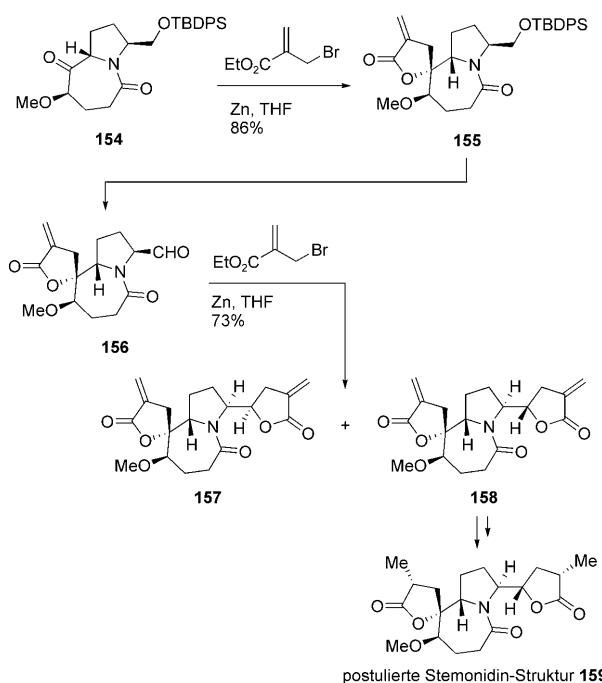
Schema 32.

enoether **152** mit Acrolein wurde die Dreiding-Schmidt-Reaktion angewendet, die nach Abspalten der Schutzgruppe zu dem Opioid-Kandidaten **153** in Form eines einzigen Diastereomers führte.

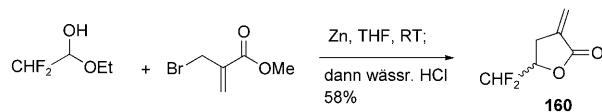
Im Jahr 2007 wählten Figueredo und Mitarbeiter die Dreiding-Schmidt-Reaktion, um die mutmaßliche Struktur **159** des Alkaloids Stemospironin zu synthetisieren (Schema 33).^[101] Die Vorstufe **154** wurde mit Ethylbromethylacrylat und Zink in THF umgesetzt, und das Spiro- α -methylen- γ -butyrolacton **155** wurde mit 86% Ausbeute und vollständiger Seitenselektivität erhalten. Anschließendes Abspalten der Schutzgruppe und Oxidation führten zu dem Aldehyd **156**, der in einer zweiten Dreiding-Schmidt-Reaktion mit 73% Gesamtausbeute eine 1:1-Mischung der Bis-lactone **157** und **158** ergab. Ausgehend von **158** wurde die Verbindung **159** erhalten, die nachweislich ein Diastereomer von Stemonidin ist.

Schema 34 zeigt schließlich eine interessante Anwendung der Dreiring-Schmidt-Reaktion durch Kitazume und Mitarbeiter.^[102] Aus dem Ethylacetal von Difluoracetaldehyd

α -Methylen- γ -butyrolactone



Scheme 33.

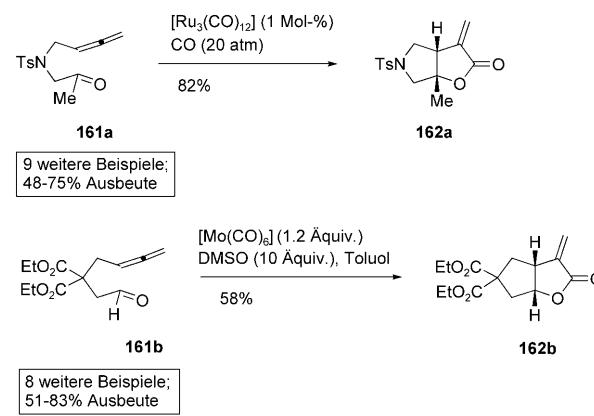


Scheme 34.

wurde der Antitumorwirkstoff γ -Difluormethyl- α -methylen- γ -butyrolacton (**160**) mit 58 % Ausbeute hergestellt.

5.4. Sonstige metallvermittelte Reaktionen

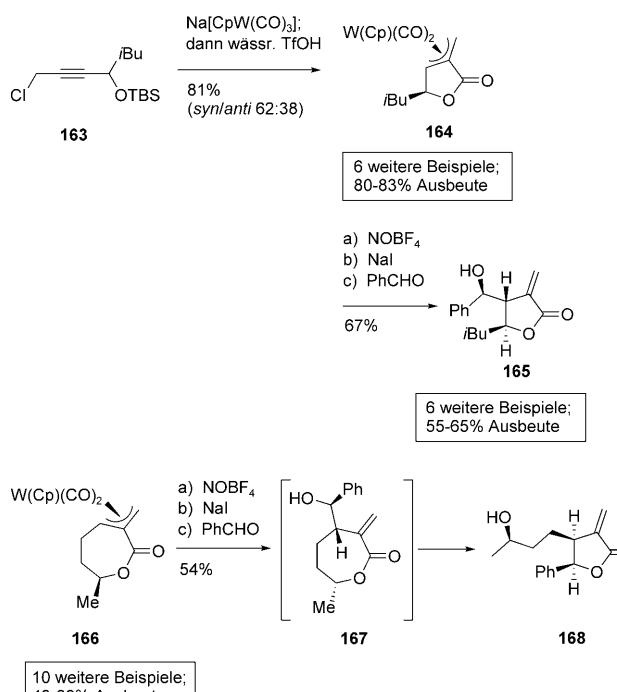
Außer den Dreiding-Schmidt- und Metatheseverfahren ist noch eine Reihe weiterer metallorganischer Ansätze zur Herstellung von α -Alkylen- γ -butyrolactonen bekannt,^[1] bei denen es in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gab. So beschrieben Kang und Mitarbeiter 2002 eine carbonylierende [2+2+1]-Hetero-Pauson-Khand-Cyclisierung von Allenylaldehyden und -ketonen (wie **161a**) zu *cis*-anellierten bicyclischen α -Methylen- γ -butyrolactonen (wie **162a**) mit guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 35).^[103] Als Mechanismus läuft vermutlich zunächst eine konzertierte Cyclisierung von Allen, Carbonyl und $\{\text{Ru}(\text{CO})_4\}$ ab, und dann inseriert CO mit anschließender reduktiver Eliminierung. Später berichteten Yu und Mitarbeiter, dass die gleiche Umsetzung mit stöchiometrischen Mengen $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ in DMSO ausgeführt werden kann, wobei kein CO-Gas eingesetzt werden muss (z. B. Schema 35, **161b** → **162b**).^[104] Eine $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]/\text{Thioharnstoff}$ -katalysierte carbonylierende Pauson-Khand-Reaktion von Eninen wurde unlängst von Chen, Yang und Mitarbeitern beschrieben. Mit guten Ausbeuten gelang die Syn-



Scheme 35.

these von vierfach substituierten α -Alkylen- γ -butyrolactonen.^[105]

Liu und Mitarbeiter synthetisierten α -Methylen- γ -butyrolactone durch eine intramolekulare Wolfram-katalysierte Alkoxy carbonylierung (Schema 36).^[106] Das Propargylchlorid

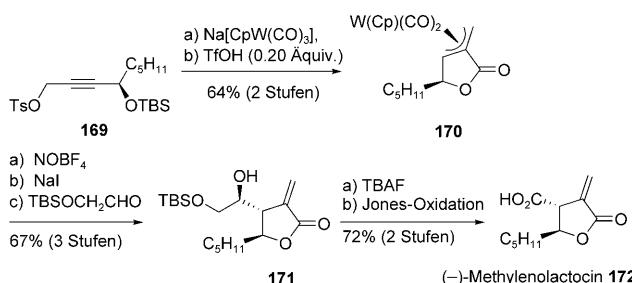


Scheme 36.

163 wurde mit $\text{Na}[\text{CpW}(\text{CO})_3]$ versetzt, und nach kontrollierter Protonierung konnte das η^3 -koordinierte γ -Lacton **164** mit 81 % Ausbeute (*syn/anti* 62:38) isoliert werden. Ein Mechanismus wurde vorgeschlagen, um die beobachteten Produkte und die Stereoselektivität zu erklären. Nach ihrer Abtrennung wurde die *syn*- η^3 -Wolfram-Zwischenstufe **164** mit Nitrosoniumtetrafluorborat und dann Natriumiodid versetzt (um die η^3 - $\text{W}(\text{Cp})(\text{NO})\text{I}$ -Spezies herzustellen), und schließlich wurde der Aldehyd hinzugefügt, was zu dem α -

Methylen- γ -butyrolacton **165** führte. Weil der Aldehyd selektiv in γ -Stellung addierte, entstand, im Fall von Benzaldehyd, das *anti*-disubstituierte γ -Lacton **165** mit 67% Ausbeute und vollständiger Diastereoselektivität. Auch auf die η^3 -Lacton-Zwischenstufe **166** mit einem größeren Ring wurde die Methode angewendet. Nach der Behandlung mit Nitroniumtetrafluorborat und dann Natrium- oder Lithium-iodid und Aldehyd lagerte das zuerst gebildete Produkt **167** mit 54% Ausbeute zu dem stabileren γ -Lacton **168** um (Schema 36).^[106]

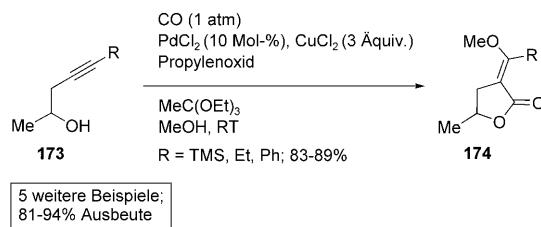
Die Forschungsgruppe um Liu baute bei einer kurzen Totalsynthese des antibakteriellen und Antitumorwirkstoffs (*-*)-Methylenolactocin (**172**) auf ihrer Methode auf (Schema 37).^[107] Bei der Reaktion von Propargyltosylat **169**



Schema 37.

mit Na[CpW(CO)₃] entstand zunächst der entsprechende η^1 -Propargyl-Wolframkomplex, der durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsäure unter intramolekularer Alkoxykarbonylierung in die *syn*- η^3 -Wolframverbindung **170** überging (64% Ausbeute über zwei Stufen). Versetzen mit NOBF₄ und NaI und Abfangen des Produkts mit TBS-geschütztem 2-Hydroxyacetaldehyd führte zum α -Methylen- γ -butyrolacton **171** mit 67% Ausbeute über drei Stufen. Nach Abspalten der Silylgruppe und Oxidation zur Säure wurde (*-*)-Methylenolactocin (**172**) mit guter Ausbeute erhalten.

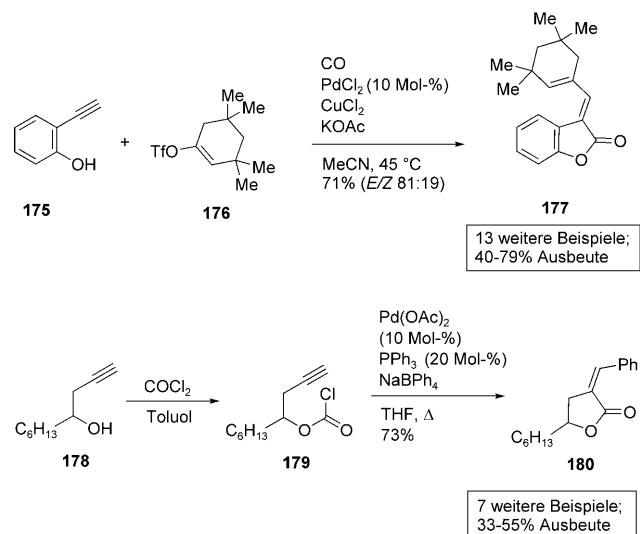
Gängiger als die bislang vorgestellten Verfahren mit Ruthenium und Wolfram sind Palladium- und Nickel-katalysierte Reaktionen zum Aufbau von α -Alkylen- γ -butyrolactonen. Tamaru und Mitarbeiter entwarfen 1991 eine Palladium-katalysierte doppelte Carbonylierung zur stereoselektiven Umwandlung von substituierten 3-Butin-1-olen **173** in 1-methoxylierte α -Alkylen- γ -butyrolactone **174** (Schema 38).^[108] Für hohe Ausbeuten war die Zugabe von



Schema 38.

Propylenoxid (um HCl abzufangen) und Ethylorthoacetat unerlässlich (um Wasser zu entfernen).

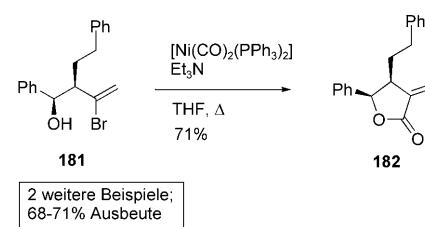
Einfach substituierte α -Alkylen- γ -butyrolactone wurden durch eine ähnliche Palladium-katalysierte Carbonylierung hergestellt (Schema 39).^[109,110] Ausgehend von *o*-



Schema 39.

Ethinylphenol (175) fingen Arcadi, Cacchi und Mitarbeiter die entstandene Vinylpalladium-Verbindung mit Vinyltriflatten wie **176** ab und erhielten so stereoselektiv und mit guten Ausbeuten 3-Alkylen-2-cumaranone wie **177**.^[109] Bald darauf entwickelten Grigg und Savic einen ähnlichen Ansatz: Sie umgingen die Verwendung von Kohlenmonoxid, indem sie das Chlorformiat **179** erzeugten. Nach Cyclisierung und Abfangen durch Anionenaustausch erhielten sie stereoselektiv das *Z*- α -Arylidien- γ -butyrolacton **180** (Schema 39).^[110] Außer den genannten wurden noch weitere Palladium-katalysierte Cyclisierungen zu α -Alkylen- γ -butyrolactonen beschrieben.^[111,112]

Uenishi und Ohmi berichteten 2003 über die Umsetzung von hydroxylierten Vinylbromiden wie **181** (aus einer Sakurai-Reaktion des entsprechenden 2-Bromallylsilans und einem Aldehyd) zu den α -Methylen- γ -butyrolactonen **182** (Schema 40).^[113] Diese Umwandlung benötigte stöchiometrische Mengen an [Ni(CO)₂(PPh₃)₂] und verlief über die Standardabfolge aus oxidativer Addition, CO-Insertion und reduktiver Eliminierung. Als CO-Quelle diente der Nickelkom-

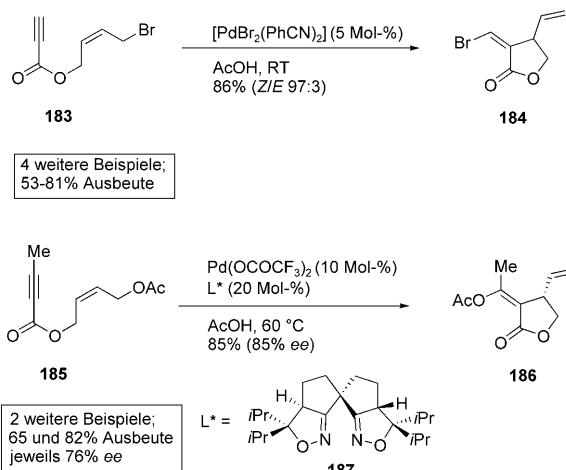


Schema 40.

α -Methylen- γ -butyrolactone

plex. Im Produkt wurde die relative Konfiguration des Ausgangsmaterials beibehalten.

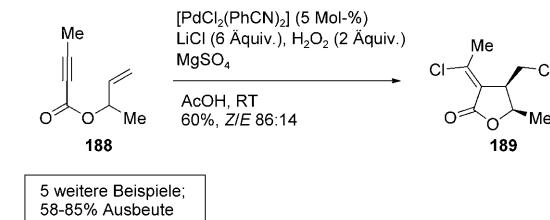
Abgesehen von der Carbonylierung bietet auch die Palladium-katalysierte Enin-Cyclisierung eine gute Möglichkeit, um zu α -Methylen- γ -butyrolactonen zu gelangen. Ma und Lu beschrieben 1990 die Palladium(II)-katalysierte stereoselektive Synthese der α -Halogenmethylene- γ -butyrolactone **184** aus den 1,6-Eninen **183** mit Ausbeuten bis 86% (Schema 41).^[114] Ein möglicher Mechanismus beginnt mit



Scheme 41.

einer *trans*-Halogenpalladierung des Alkins, danach folgt die Addition an das Alken, und eine anschließende Dehalogenpalladierung ergibt das *Z*-Alkenyl-Produkt **184**. In einer neueren Veröffentlichung erkannte die Forschungsgruppe um Lu Iminopyridine als effiziente Liganden für eine ähnliche Palladium-katalysierte Enin-Cyclisierung.^[115] Sasai und Mitarbeiter erzielten bei der enantioselektiven Palladium-katalysierten Enin-Cyclisierung (**185**→**186**) mit $Pd(OCCF_3)_2$ und dem chiralen Spirobis(isoxazolin)-Liganden **187** Enantiomerenüberschüsse bis 85 % ee (Schema 41).^[116]

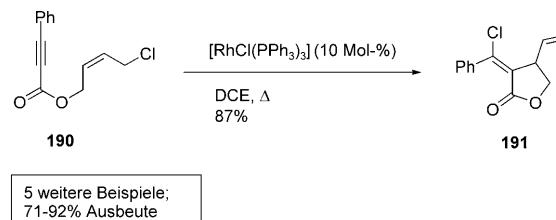
Liu und Yin beschrieben 2008 eine Palladium-katalysierte oxidative Cyclisierung mit Eninen als Substraten (Schema 42).^[117] Sie isolierten β -Chlor- α -methylen- γ -butyrolactone wie **189** mit guter bis ausgezeichneter Ausbeute und vorwiegend als *Z*-Stereoisomere. Bei Substitution von **188** an der allylischen Position (z.B. durch eine Methylgruppe) entstand ausschließlich das *cis*-Produkt.



Scheme 42.

lactone wie **189** mit guter bis ausgezeichneter Ausbeute und vorwiegend als *Z*-Stereoisomere. Bei Substitution von **188** an der allylischen Position (z.B. durch eine Methylgruppe) entstand ausschließlich das *cis*-Produkt.

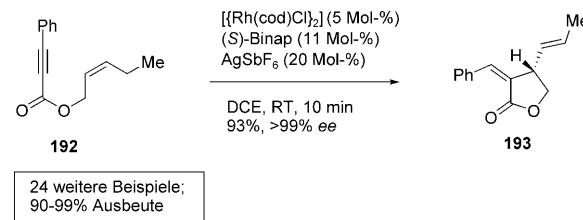
Kürzlich beschrieben Tong et al. eine Rhodium(I)-katalysierte Variante dieser Cyclisierung (Schema 43),^[118] bei der allerdings stereoselektiv die *E*-Alkenyl-Produkte isoliert



Scheme 43.

wurden (z.B. **191**). Als Erklärung wurde die Bildung einer π -Allyl-Rhodium-Zwischenstufe postuliert, die eine *syn*-Addition an das Alkin eingeht (mit gleichzeitiger intramolekulärer Verschiebung des Halogenatoms). Der letzte Schritt ist dann eine reduktive Eliminierung.

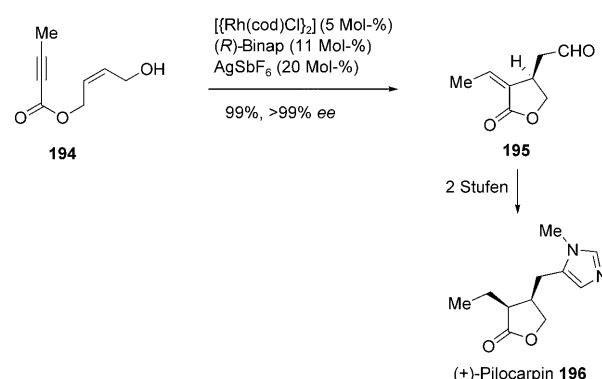
Zhang und Mitarbeiter beschrieben eine enantioselektive Rhodium(I)-katalysierte intramolekulare Alder-En-Route zu den α -Alkyldien- und α -Arylidien- γ -butyrolactonen **193**, ausgehend von einfachen 1,6-Eninen wie **192** (Schema 44).^[119]



Scheme 44.

Mit *R*- oder *S*-Binap als chiralem Liganden wurden die α -Alkyldien- γ -butyrolactone **193** mit Ausbeuten bis 99 % und bemerkenswerten Enantioselektivitäten erhalten.

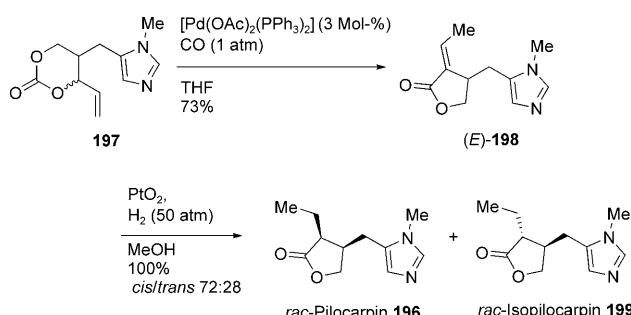
Diese Enin-Methode wurde zur Grundlage einer kurzen und enantioselektiven formalen Synthese des Muskarin-Alkaloids (+)-Pilocarpin (**196**; Schema 45). Hierbei wurde mit der Rhodium(I)-Methode in einer Stufe und vollständig ste-



Scheme 45.

reoselektiv das Enin **194** in den Aldehyd **195** umgewandelt.^[119] Das zweistufige Verfahren von Büchi schließt die Synthese von (+)-Pilocarpin (**196**) ab.^[120] Dieses Beispiel unterstreicht wiederum, wie wertvoll α -Alkylen- γ -lactone als Bausteine für die Naturstoffsynthese sind.

Den Abschnitt beschließt die Herstellung von racemischem Pilocarpin (**196**) und Isopilocarpin (**199**) durch die Forschungsgruppe um Davies (Schema 46).^[121] Unter Koh-



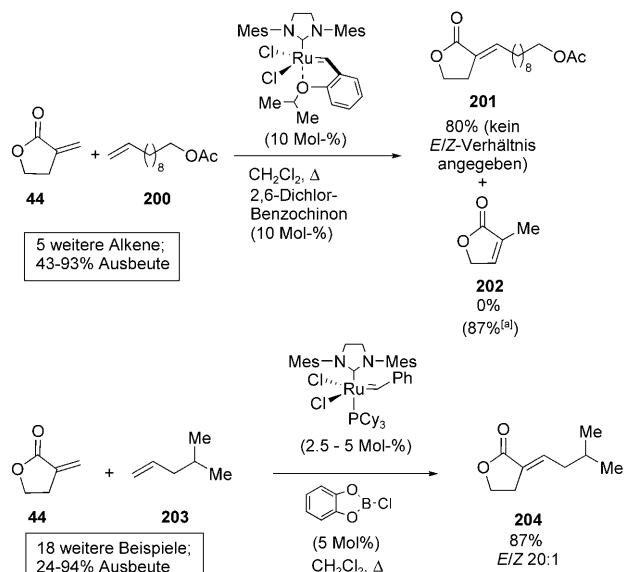
Schema 46.

lenmonoxid-Atmosphäre wurde eine 1:1-Diastereomerenmischung des Carbonats **197** mit $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2]$ versetzt. Dabei wurde ausschließlich das (*E*)- α -Alkylen- γ -butyrolacton **198** mit 73 % Ausbeute erhalten. Nach Hydrierung mit dem Adams-Katalysator wurde mit quantitativer Gesamtausbeute eine 72:28-Mischung von Pilocarpin (**196**) und Iso-pilocarpin (**199**) erhalten.

5.5. Modifizierung von α -Methylen- γ -butyrolactonen

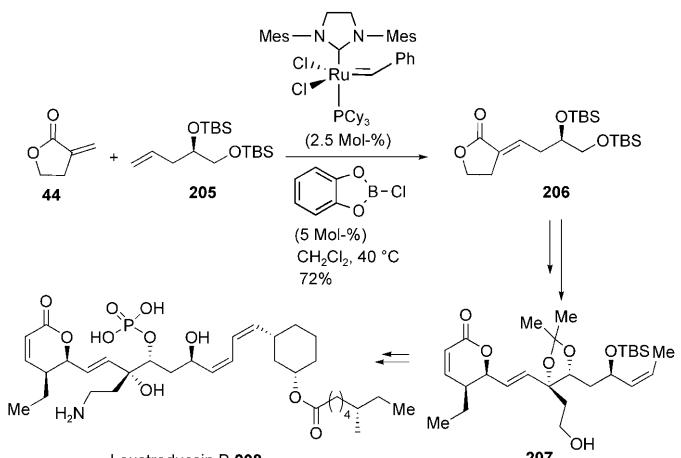
Wie einfache α -Methylen- γ -butyrolactone zu komplizierteren α -Alkylen- γ -butyrolacton-Systemen erweitert werden können, wurde schon früher detailliert dargestellt,^[14] in den letzten Jahren gab es jedoch wesentliche Fortschritte. Eine der wichtigsten Methoden für den Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist die Olefin-Kreuzmetathese,^[122] die kürzlich von den Forschungsgruppen um Howell und Cossy auch auf exocyclische Enone angewendet wurde.^[123, 124] Im Jahr 2007 beschrieb die Gruppe um Howell eine Kupplung von α -Methylen- γ -butyrolacton (**44**) mit verschiedenen endständigen Olefinen (z. B. **200**) in Gegenwart von 10 Mol-% Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation und 10 Mol-% 2,6-Dichlorbenzochinon, die mit ausgezeichneter Ausbeute Kreuzmetathese-Produkte wie **201** erbrachte (Schema 47).^[123] Die Zugabe des elektronenarmen Benzochinons ist erforderlich, um die Bildung des unerwünschten Isomerisierungsprodukts **202** zu unterbinden.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgte die Gruppe um Cossy.^[124] Auch sie entwickelte eine hoch effiziente Kreuzmetathese zwischen α -Methylen- γ -butyrolacton (**44**) und verschiedenen Olefinen (Schema 47). Die Produkte (z. B. **204**) wurden nach Reaktionen mit nur 2.5 bis 5 Mol-% an Grubbs-Katalysator der zweiten Generation mit mäßiger bis ausgezeichneter Ausbeute und hoher *E*-Stereoselektivität isoliert. Allerdings war ein Additiv nötig, um die Bildung von



Schema 47. [a] Ohne 2,6-Dichlorbenzochinon.

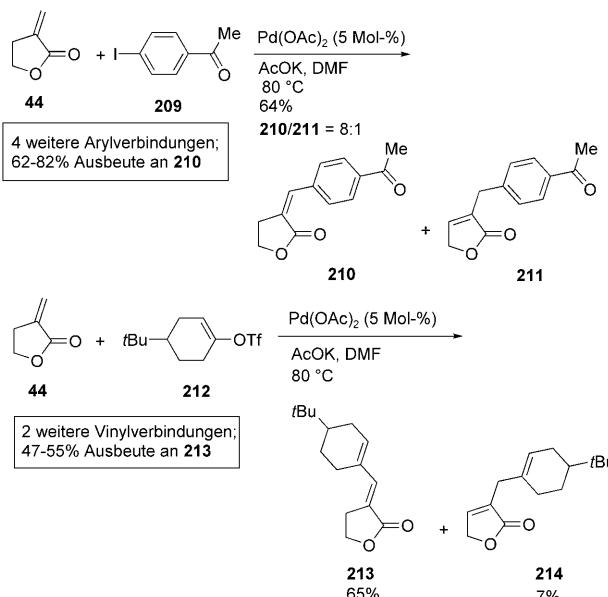
202 zu vermeiden; am effektivsten erwies sich hierbei Chloratecholboran. Cossy, Arseniyadis und Mitarbeitern gelang mit ihrer Methode auch die formale Synthese von Leustroducsin B, ein α,β -ungesättigtes δ -Lacton mit starker Inhibitorwirkung auf Proteinphosphatasen (Schema 48).^[125]



Schema 48. Leustroducsin B **208**

Unter den optimierten Bedingungen der Kreuzmetathese wurde das Alken **205** mit 72 % Ausbeute zum α -Alkylen- γ -butyrolacton **206** umgesetzt. Mehrere weitere Schritte führten zu dem Intermediat **207**, einer Vorstufe zu Leustroducsin B (**208**).

Arcadi und Mitarbeiter untersuchten die Heck-Reaktion von den Aryliodiden **209** mit α -Methylen- γ -butyrolacton (**44**) und erhielten dabei stereoselektiv die substituierten α -Benzyliden- γ -butyrolactone **210** (Schema 49).^[126] Die Reaktion, die wahrscheinlich eine β -Eliminierung an einer Hydrido-palladium-Zwischenstufe umfasst, führte in mäßiger Ausbeute zu einer 8:1-Mischung von **210** mit dem 3-Benzylfuran-2-(5H)-on **211** (das jedoch zum Hauptprodukt wird, wenn

α -Methylen- γ -butyrolactone

Schema 49.

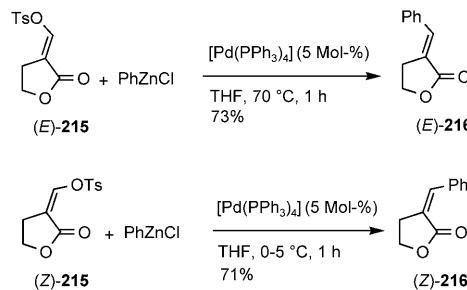
Triethylamin die Base ist). Etwas überraschend an der Reaktion war die hohe Stereoselektivität für das *Z*-Alkyldien-lacton **210**.

Danach weitete die Forschungsgruppe um Arcadi die Methode auf Vinyliodide und Vinyltriflate wie **212** aus, um die Vinyl-substituierten α -Alkyldien- γ -butyrolactone **213** herzustellen (Schema 49).^[127] Das *E*-Isomer **213** war dabei nicht durch das *Z*-Isomer verunreinigt; vermutlich beruht diese *E*-Stereoselektivität auf der Bildung eines intermedien π -Allyl-Palladium-Komplexes,^[128] dessen Isomerisierung zum thermodynamisch begünstigten Stereoisomer führt.

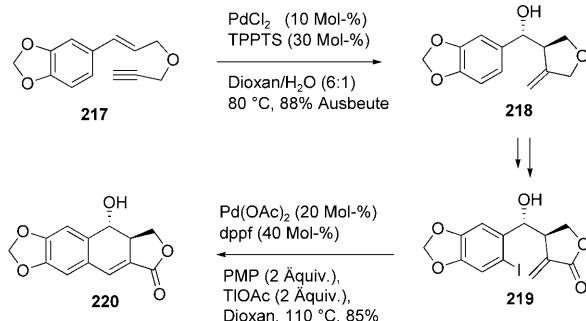
Mazal und Castulík berichteten 2000 über eine ähnliche Methode zur Herstellung von α -Alkyldien- γ -butyrolactonen.^[129] Sie entwickelten eine Kreuzkupplung der Tosylate von *E*- und *Z*- α -Hydroxymethylen- γ -butyrolacton mit Aryl-, Heteroaryl-, Alkyl- und Alkinylzinkchloriden in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphor) palladium(0) als Katalysator. Die Reaktionen mit dem *E*-Isomer wurden in THF bei 70°C ausgeführt; für das *Z*-Isomer wurde die Temperatur dagegen zwischen 0 und 5°C gehalten, um die Isomerisierung zu verhindern und eine zufriedenstellende Stereoselektivität zu erzielen. Am aussichtsreichsten waren die Kupplungen mit Arylzink- und Heteroarylzinkreagentien, da sie mit ausgezeichneter Stereoselektivität und unter vollständiger Beibehaltung der Konfiguration abließen (Schema 50).

Michelat und Genêt nutzten eine Palladium-Katalyse, um die Aryltetralin-Einheit des antineoplastischen und antiviralen Lignans Podophyllotoxin aufzubauen (Schema 51).^[130] Durch eine Carbohydroxypalladierung wurde zunächst diastereoselektiv das Dihydrofuran **218** gebildet, das weiter zum Iodderivat **219** umgesetzt wurde. Anschließend führte eine zweite Palladium-katalysierte Cyclisierung mit 85% Ausbeute zum Podophyllotoxin-Gerüst **220**.

Am Schluss dieses Abschnitts soll noch die Modifizierung von natürlichen α -Methylen- γ -lactonen zu neuartigen Verbindungen für Bioassays angesprochen werden. So wurde



Schema 50.

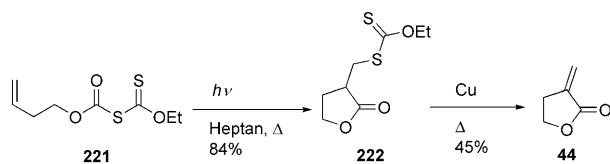


Schema 51.

zum Beispiel Euniolid (**40**) mithilfe von Sequenzen aus Oxidation, Dehydrierung und Halogenierung in eine Reihe von Analoga umgewandelt, wobei die α -Methylen- γ -lacton-Einheit weitgehend intakt blieb.^[131]

5.6. Radikalische Cyclisierung

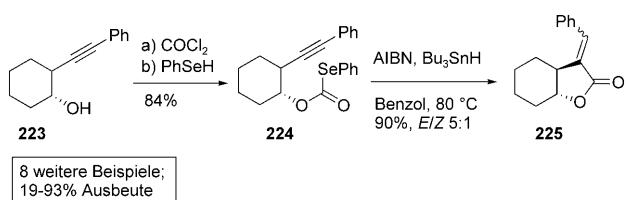
Seit den frühen Übersichten^[1, 13, 14] wurden große Fortschritte in der radikalischen Synthese von α -Alkyldien- γ -butyrolactonen verzeichnet. So beschrieben Zard und Forbes im Jahr 1990 eine radikalische Umsetzung der *S*-Alkoxy-carbonyldithiocarbonate **221**, die über zwei Stufen mit 38% Ausbeute zu α -Methylen- γ -butyrolacton (**44**, Tulipalin A) führte (Schema 52).^[132] Hierfür wurde das aus dem entspre-



Schema 52.

chenden Homoallylkohol, Phosgen und EtOCS₂K erhaltene *S*-Alkoxy-carbonyldithiocarbonat **221** in siedendem Heptan mit sichtbarem Licht bestrahlt. Nach Fragmentierung/Decarboxylierung und anschließender radikalischer 5-*exo*-Cyclisierung mit Radikalrekombination entstand das Xanthat **222** mit hoher Ausbeute. Die Xanthatgruppe wurde durch Erhitzen im Vakuum in Gegenwart von Kupferpulver abgespalten, um das α -Methylen- γ -butyrolacton **44** zu erhalten.

Bachi und Bosch berichteten 1992 über eine radikalische Cyclisierung der Selenocarbonate **224** als mögliches Syntheseverfahren für die α -Methylen- γ -butyrolactone **225** (Schema 53).^[133] Dafür wurde der Homopropargylalkohol **223**

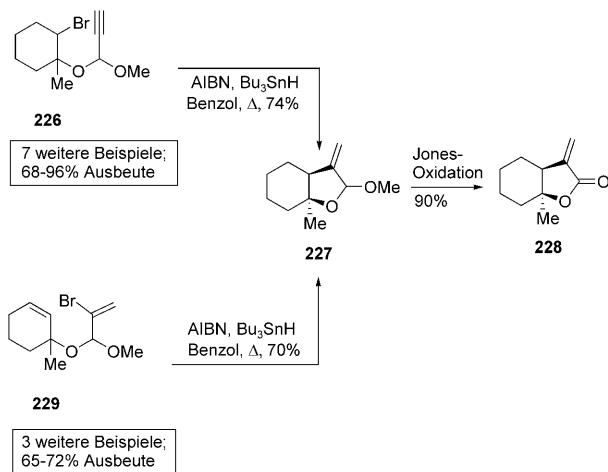


8 weitere Beispiele; 19-93% Ausbeute

Schema 53.

223 mit Phosgen zu dem entsprechenden Chlorformiat umgesetzt und dieses daraufhin mit Phenylselenol als Selenocarbonat **224** abgefangen (84 % Ausbeute über beide Stufen). Die Thermolyse von **224** in Benzol bei 80°C führte zum entsprechenden Acylradikal, das zum α -Arylidien- γ -butyrolacton **225** cyclisierte (90 % Ausbeute, Isomerenmischung). Auf diesem Weg wurden einige weitere mono- und bicyclische α -Methylen- und α -Alkyliden- γ -butyrolactone synthetisiert.

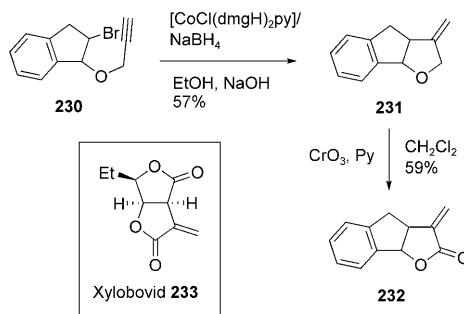
Im Jahr 1993 beschrieben Dulcère und Mitarbeiter die Synthese von α -Methylen- γ -butyrolactonen wie **228** aus dem Propargylacetal **226** oder dem Vinylacetal **229** (Schema 54).^[134] Die Radikalerzeugung und die Cyclisierung



Schema 54.

zum *exo*-Methylenlactolether **227** liefen mit guten Ausbeuten ab. Nach Oxidation mit dem Jones-Reagens wurde dann das α -Methylen- γ -butyrolacton **228** mit 90 % Ausbeute erhalten.

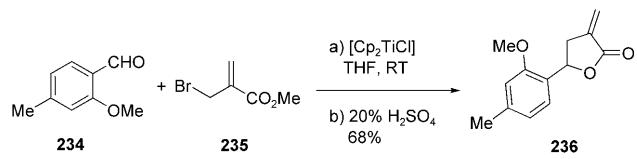
Tatabaian und Mitarbeiter berichteten 2002 über einen ähnlichen radikalischen Ansatz zur Synthese des α -Methylen- γ -butyrolactons **232** aus dem bromierten Propargylether **230** (Schema 55; keine stereochemischen Angaben).^[135] Zunächst wurde das 3-Methylentetrahydrofuran **231** durch Cobalt-katalysierte radikalische Cyclisierung hergestellt, und dieses wurde dann mit dem Collins-Reagens zum α -Methylen- γ -butyrolacton **232** oxidiert (34 % Ausbeute über beide Stufen). Erst kürzlich wählten Sharma und Gopinath ebenfalls die Folge aus radikalischer Cyclisierung und Collins-Oxidation,



Schema 55.

um die antibakterielle, antimykotische und phytotoxische Verbindung Xylobovid (**233**) herzustellen.^[136] α -Methylen- γ -butyrolactone durch Oxidation von 3-Methylentetrahydrofuranen zu synthetisieren, ist ein übliches und ausführlich in Übersichten abgehandeltes Verfahren.^[1, 13, 14, 137]

Zum Schluss dieses Abschnitts zeigt das Schema 56 eine radikalische Variante der klassischen Dreiding-Schmidt-Reaktion, die kürzlich von Roy und Mitarbeitern vorgestellt



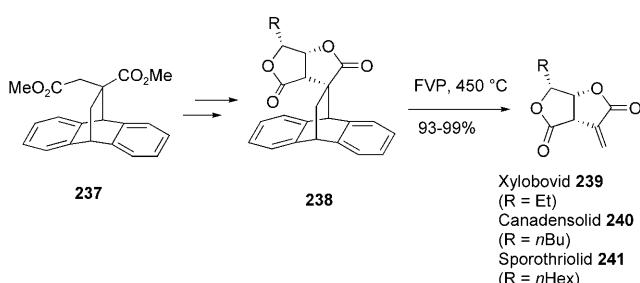
12 weitere Beispiele; 48-67% Ausbeute

Schema 56.

wurde.^[138] [Cp₂TiCl] (aus [Cp₂TiCl]₂ und Zn einfach hergestellt) wurde zu einer Mischung von Aldehyd **234** und 2-Brommethylacrylat (**235**) gegeben. Der dadurch entstandene Hydroxyester wurde dann unter sauren Bedingungen mit 68 % Ausbeute zum α -Methylen- γ -butyrolacton **236** lactonisiert. Diese Methode lässt sich auf eine Reihe von aromatischen und aliphatischen Aldehyden anwenden.

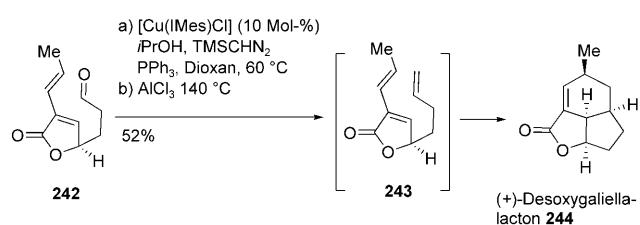
5.7. Sonstige Herstellungsverfahren

Einige weitere Möglichkeiten, zu α -Alkyliden- γ -butyrolactonen zu gelangen, lassen sich keiner der genannten Kategorien zuordnen. Ein wichtiges und auch schon ausführlich beschriebenes Verfahren,^[1] das hier aber noch nicht angeprochen wurde, ist die späte Demaskierung der empfindlichen Methylengruppe eines α -Methylen- γ -butyrolactons durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion. Mit diesem Ansatz synthetisierte die Forschungsgruppe um Thebtaranonth elegant die antimykotischen und antibakteriellen α -Methylen-bis- γ -butyrolacton-Naturstoffe Xylobovid (**239**), Canadenolid (**240**) und Sporothriolid (**241**; Schema 57).^[139] Ausgehend von dem Dimethylitaconat-Anthracen-Addukt **237** wurde ein stereoselektiver Weg zu den Bislactonen **238** entwickelt. Mithilfe einer Blitzvakuumpyrolyse (FVP) wurden dann die α -Methylen-bis- γ -butyrolactone **239-241** freigesetzt.

α -Methylen- γ -butyrolactone

Schema 57.

Kürzlich beschrieben Lebel und Parmentier als Schlüsseleinschritt für die Bildung der α -Alkylen- γ -butyrolacton-Einheit von (+)-Desoxygaliellalacton (**244**) ein Verfahren, das eine Methylierung und eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf kombiniert (Schema 58).^[140] Zu-



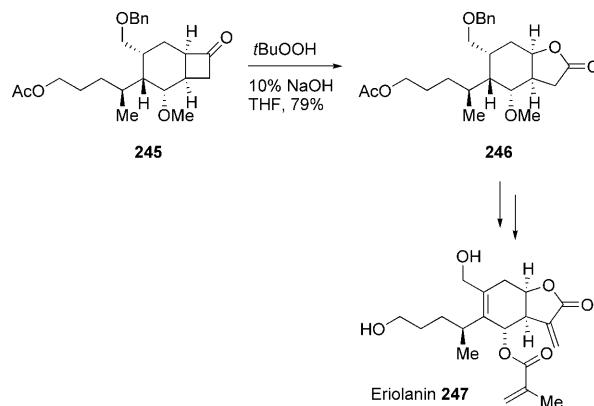
Schema 58.

nächst wurde der Aldehyd **242** mit Trimethylsilyldiazomethan, Triphenylphosphoran und $[\text{Cu}(\text{IMes})\text{Cl}]$ als Katalysator in das Alken **243** umgewandelt (die üblicheren Wittig-Olefinitionen führten zu Nebenprodukten), und dann wurde AlCl_3 zugegeben, um die Cycloaddition auszulösen. Wurden diese beiden Stufen als Eintopfprozess ausgeführt, so wurde (+)-Desoxygaliellalacton (**244**) mit 52 % Gesamtausbeute erhalten, bei sequenzieller Umsetzung betrug die Ausbeute 43 % über die beiden Stufen.

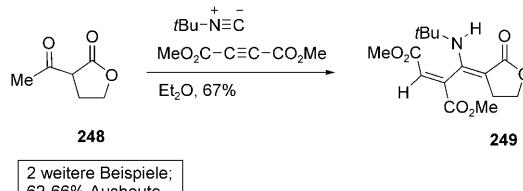
Auch durch die Reaktionsfolge aus einer Baeyer-Villiger-Oxidation eines Cyclobutanon mit anschließender Einführung der α -Methyleneeinheit wurden α -Alkylen- γ -butyrolactone hergestellt,^[11] aber dieses Verfahren fand bisher wenig Anwendung. Allerdings synthetisierten Wakamatsu und Mitarbeiter das racemische γ -Butyrolacton **246** als Teil einer formalen Synthese des Leukämie-Inhibitors Eriolanin **247** durch Baeyer-Villiger-Oxidation des Cyclobutanons **245** (Schema 59).^[141] Vorher schon war Roberts und Schlessinger die Umwandlung von γ -Butyrolacton **246** zu Eriolanin (**247**) gelungen, wobei sie die Methylengruppe durch α -Carboxylierung und decarboxylierende Mannich-Reaktion nach Green anfügten (siehe Abschnitt 5.1).^[142]

Im Jahr 2006 beschrieben Asghari und Mohammadi eine Dreikomponentenreaktion zur Herstellung von funktionalisierten α -Alkylen- γ -butyrolactonen wie **249** (Schema 60).^[143] Durch Umsetzung des Dicarbonyls **248** mit dem Addukt aus *tert*-Butylisocyanid und Dimethylacetylenedicarboxylat erhielten sie mit 67 % Ausbeute die funktionalisierten α -Alkylen- γ -butyrolactone **249**.

Auch die Öffnung von Cyclopropanringen wurde zur Synthese von α -Alkylen- γ -butyrolactonen genutzt.^[1,14]

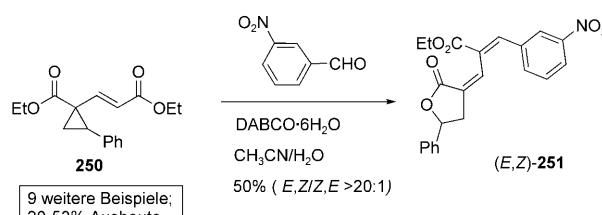


Schema 59.



Schema 60.

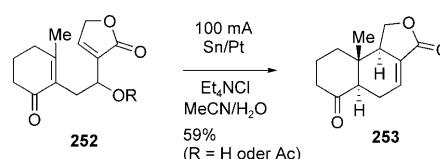
Wang und Du entwickelten 2008 ein neuartiges Tandemverfahren für die substituierten Systeme **251** (Schema 61),^[144] die sie durch eine DABCO-vermittelte Ringöffnung des Vinyl-



Schema 61.

cyclopropans **250**, die Kupplung an einen substituierten Benzaldehyd und eine Lactonisierung erhielten. In allen Fällen war das *E,Z*-Isomer (z.B. *(E,Z)*-**251**) vorherrschend.

Schließlich beschrieben Handy und Mitarbeiter 2007 eine Synthese der α -Alkylen- γ -butyrolactone **253** durch eine Elektrohydrocyclisierung der Enon-Enoate **252**, bei der gute Ausbeuten erzielt wurden (Schema 62).^[145] In einer ungeteilten Zelle mit Tetraethylammoniumchlorid als Leitsalz wurde **252** (mit R = OH oder OAc) unter Argon einem Strom von



Schema 62.

konstant 100 mA ausgesetzt, um das α -Alkyliden- γ -butyrolacton **253** mit 59 % Ausbeute zu erhalten.

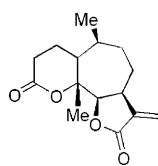
6. Zusammenfassung und Ausblick

Die α -Alkyliden- γ -butyrolactone, und besonders die α -Methylen- γ -butyrolactone, blicken auf eine Geschichte zurück, die Biosynthese, Biologie/Pharmakologie, organische Chemie und Naturstoffsynthese umfasst. In den letzten hundert Jahre wurden zahlreiche Naturstoffe dieser Familie mit faszinierenden Strukturen und bemerkenswerten biologischen Eigenschaften entdeckt. Aufgrund dieser Entdeckungen sind rezeptfreie Medikationen möglich (zum Beispiel mit Arnika und Mutterkraut), wurden wichtige biologische Sonden entwickelt und zahlreiche Leitsubstanzen für die Wirkstoffentwicklung entworfen. Umgekehrt spornen diese Entdeckungen auch dazu an, neuartige Reaktionen für eine effiziente Synthese von α -Alkyliden- γ -butyrolactonen zu entwickeln, um neue Substanzfamilien für das biologische Screening herzustellen und neue Synthesewege für komplexe Naturstoffe zu finden.

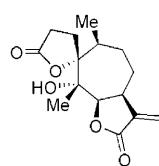
Das 21. Jahrhundert verzeichnet ein verstärktes Interesse an α -Alkyliden- γ -butyrolactonen. Die kürzlich entdeckten Naturstoffe haben teilweise ein großes biologisches Potenzial. Am aussichtsreichsten sind deren entzündungshemmende, krebshemmende und antivirale Aktivitäten, weswegen nun neue Wirkstoffe mit der α -Alkyliden- γ -butyrolacton-Einheit entwickelt werden. Das beste Beispiel ist Argabin, das zur Behandlung von Brust-, Lungen- und Leberkrebs eingeführt wurde. Deshalb und wegen der hier dargestellten Fortschritte bei den Synthesemethoden sehen wir mit Sicherheit in einer spannenden Zukunft für die α -Alkyliden- γ -butyrolactone.

7. Neueste Ergebnisse

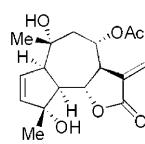
Im Zusammenhang mit Abschnitt 2.4 sollte auch eine Klasse neuartiger Pseudoguaianolid-Lactone erwähnt werden: die Psilostachyne. Psilostachyn A (**254**) und Psilostachyn C (**255**) sind schon länger bekannt,^[146] und **255** ist leicht durch eine Totalsynthese zugänglich.^[147] Neuerdings



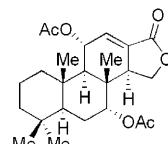
Psilostachyn A **254**
trypanozid und
leishmanizid



Psilostachyn C **255**
moduliert den G₂-
Zellzyklus-Kontrollpunkt



Chrysanthemum-Metabolit **256**
cytotoxisch

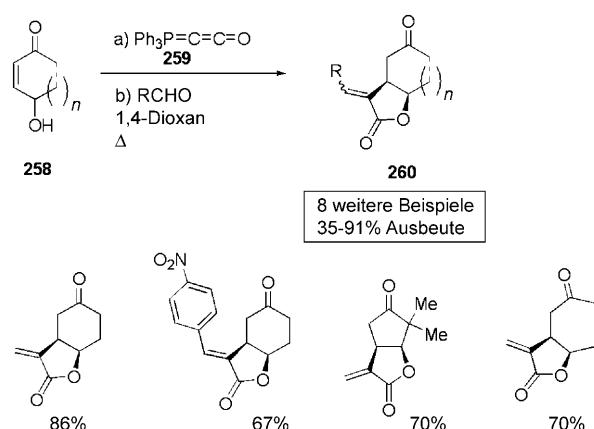


Schwamm-Diterpen **257**
cytotoxisch

konnten auch starke und nützliche biologische Aktivitäten dieser Verbindungen nachgewiesen werden.^[148]

Später wurden ein neues cytotoxisches Guianolid **256**^[149] und eine Familie cytoxischer Diterpene (wie **257**)^[150] aus Schwämmen beschrieben. Überdies wurde eine verbesserte enzymvermittelte Synthese für Tulipalin A (**44**) vorgestellt.^[151]

Zu radikalischen und übergangsmetallvermittelten Cyclisierungen unter Bildung von α -Alkyliden- γ -butyrolactonen und Lactamen^[152] sowie zu Fortschritten bei der Synthese von Xanthanolid-Sesquiterpenoiden liegen Übersichten vor.^[153] Ein Allylzinno-Lactonisierungs-Ansatz, der enantioselektiv zu α -Methylen- γ -lactonen führt, wurde vorgestellt,^[154] und racemisches Cedarmycin wurde mithilfe von Organozinkchemie erhalten.^[155] Zusätzlich wurde die TIMO-Sequenz zur Umwandlung von γ -Hydroxyenonen **258** in α -Alkyliden- γ -butyrolactone **260** (Schema 21) deutlich verbessert (Schema 63).^[156] Dieses Eintopfverfahren aus Acylierung,



Schema 63.

konjugierter Additon und Olefinierung nutzt das kommerziell erhältliche Bestmann-Ylid Triphenylphosphoranylidketen (**259**) und führt unter „basefreien“ Bedingungen in guten Ausbeuten zu α -Methylen- oder α -Alkyliden- γ -butyrolactonen.

Schließlich wurden Heck-Reaktionen von Parthenolid (**2**) eingesetzt, um neuartige arylierte Derivate zu erhalten,^[157] und die zentrale α -Alkylidenlacton-Einheit des C₂₅-Mero-terpenoids Andibenin B wurde durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aufgebaut.^[158]

Wir danken der EPSRC (Stipendien für R.R.A.K. und A.M.) sowie Dr. Jana Lubkoll und Dr. Alexis Perry für hilfreiche Ratschläge. Bei den folgenden Personen und Institutionen möchten wir uns für die Erlaubnis zur Verwendung der Bilder für das Vortitelbild bedanken: Creative Commons, Vsion, 2005 (Mutterkraut); Peter Longatti (Arnica Montana); Tony Robinson, West Halton, (Pfingstrose).

Eingegangen am 9. Juni 2009

Übersetzt von Dr. Roswitha Harrer, Otterberg

- [1] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 94.
- [2] A. K. Picman, *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, 14, 255.
- [3] E. P. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 1982.
- [4] G. Lyss, T. J. Schmidt, H. L. Pahl, I. Merfort, *Pharm. Pharmacol. Lett.* **1999**, 9, 5.
- [5] a) T. R. Govindachari, B. S. Joshi, V. N. Kamat, *Tetrahedron* **1965**, 21, 1509; b) L. Čretník, M. Škerget, Ž. Knez, *Sep. Purif. Technol.* **2005**, 41, 13.
- [6] a) B. H. B. Kwok, B. Koh, M. I. Ndubuisi, M. Elofsson, C. M. Crews, *Chem. Biol.* **2001**, 8, 759; b) H. Neukirch, N. C. Kanieder, C. J. Wiedermann, A. Guerriero, M. D'Ambrosio, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1503; c) M. T. Yip-Schneider, H. Wu, M. Ralstin, C. Yiannoutsos, P. A. Crooks, S. Neelakantan, S. Noble, H. Nakshatri, C. J. Sweeney, C. M. Schmidt, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, 6, 1736; d) D.-R. Hwang, Y.-S. Wu, C.-W. Chang, T.-W. Lien, W.-C. Chen, U.-K. Tan, J. T. A. Hsu, H.-P. Hsieh, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 83.
- [7] J.-F. Hu, R. Patel, B. Li, E. Garo, G. W. Hough, M. G. Goering, H.-D. Yoo, M. O'Neil-Johnson, G. R. Eldridge, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 604.
- [8] a) S. M. Adekenov, M. N. Mukhametzhanov, A. D. Kagarlitskii, A. N. Kupriyanov, *Khim. Prir. Soedin.* **1982**, 655; b) N. S. Zhangabylov, L. Y. Dederer, L. B. Gorbacheva, S. V. Vasil'eva, A. S. Terekhov, S. M. Adekenov, *Pharm. Chem. J.* **2004**, 38, 651.
- [9] S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 6478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6361.
- [10] a) J.-H. Sheu, A. F. Ahmed, R.-T. Shiue, C.-F. Dai, Y.-H. Kuo, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1904; b) A. F. Ahmed, J.-H. Su, Y.-H. Kuo, J.-H. Sheu, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 2079.
- [11] a) H. Thoms, *Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* **1891**, 1, 241; b) E. J. Gabe, S. Neidle, D. Rogers, C. E. Nordman, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 559.
- [12] a) K. Gorter, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1911**, 30, 151; b) A. B. Smith III, B. H. Toder, P. J. Carroll, J. Donohue, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* **1982**, 12, 309.
- [13] P. A. Grieco, *Synthesis* **1975**, 67.
- [14] a) J. C. Sarma, R. P. Sharma, *Heterocycles* **1986**, 24, 441; b) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, G. V. J. Silva, *Synthesis* **1986**, 157.
- [15] I. Collins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 1869.
- [16] A. Schall, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353.
- [17] M. Yamada, N. Matsuura, H. Suzuki, C. Kurosaka, N. Hasegawa, M. Ubukata, T. Tanaka, M. Iinuma, *Phytochemistry* **2004**, 65, 3107.
- [18] X. Gao, C.-J. Lin, Z.-J. Jia, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 830.
- [19] M. Kuroda, A. Yokosuka, R. Kobayashi, M. Jitsuno, H. Kando, K. Nosaka, H. Ishii, T. Yamori, Y. Mimaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1240.
- [20] T. K. Tabopda, J. Liu, B. T. Ngadjui, B. Luu, *Planta Med.* **2007**, 73, 376.
- [21] C.-M. Wang, Z.-J. Jia, R.-L. Zheng, *Planta Med.* **2007**, 73, 180.
- [22] D.-Q. Fei, S.-G. Li, C.-M. Liu, G. Wu, K. Gao, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 241.
- [23] V. Saroglou, A. Karioti, C. Demetzos, K. Dimas, H. Skaltsa, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1404.
- [24] M. Stavri, K. T. Mathew, A. Gordon, S. D. Shnyder, R. A. Falconer, S. Gibbons, *Phytochemistry* **2008**, 69, 1915.
- [25] M. C. Yang, S. U. Choi, W. S. Choi, S. Y. Kim, K. R. Lee, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 678.
- [26] Y. Wang, Y.-H. Shen, H. -Z. Jin, J.-J. Fu, X.-J. Hu, J.-J. Qin, J.-H. Liu, M. Chen, S.-K. Yan, W.-D. Zhang, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5517.
- [27] B. Das, V. S. Reddy, M. Krishnaiah, A. V. S. Sharma, K. R. Kumar, J. V. Rao, V. Sridhar, *Phytochemistry* **2007**, 68, 2029.
- [28] L.-T. Wang, S.-K. Wang, K. Soong, C.-Y. Duh, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 766.
- [29] C.-H. Chao, Z.-H. Wen, Y.-C. Wu, H.-C. Yeh, J.-H. Sheu, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1819.
- [30] S.-Y. Cheng, Z.-H. Wen, S.-F. Chiou, C.-H. Hsu, S.-K. Wang, C.-F. Dai, M. Y. Chiang, C.-Y. Duh, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9698.
- [31] G. Li, Y. Zhang, Z. Deng, L. van Ofwegen, P. Proksch, W. Lin, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 649; siehe auch: W. Zhang, K. Krohn, J. Ding, Z.-H. Miao, X.-H. Zhou, S.-H. Chen, G. Pescitelli, P. Salvadori, T. Kurtan, Y.-W. Guo, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 961.
- [32] H.-C. Huang, A. F. Ahmed, J.-H. Su, C.-H. Chao, Y.-C. Wu, M. Y. Chiang, J.-H. Sheu, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1554.
- [33] M. I. Nieto, N. González, J. Rodríguez, R. G. Kerr, C. Jiménez, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11747.
- [34] S.-T. Chang, D. S.-Y. Wang, C.-L. Wu, S.-G. Shiah, Y.-H. Kuo, C.-J. Chang, *Phytochemistry* **2000**, 55, 227.
- [35] P.-J. Ho, C.-K. Chou, Y.-H. Kuo, L.-C. Tu, S.-F. Yeh, *Life Sci.* **2007**, 80, 493.
- [36] Y.-C. Chen, C.-H. Liao, I.-S. Chen, *Phytochemistry* **2007**, 68, 2101.
- [37] P. Tuchinda, J. Kornsakulkarn, M. Pohmakotr, P. Kongsaeree, S. Prabpai, C. Yoosook, J. Kasasit, C. Napaswad, S. Sophasan, V. Reutrakul, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 655.
- [38] F.-C. Chen, C.-F. Peng, I.-L. Tsai, I.-S. Chen, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1318.
- [39] S.-Y. Kuo, T.-J. Hsieh, Y.-D. Wang, W.-L. Lo, Y.-R. Hsui, C.-Y. Chen, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 97.
- [40] P. K. Bordoloi, P. D. Bhuyan, P. Boruah, M. Bordoloi, P. G. Rao, *Phytochem. Lett.* **2009**, 2, 22.
- [41] H. N. Kamel, F. R. Fronczeck, N. H. Fischer, M. Slattery, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1995.
- [42] a) G. Dupuis, C. Benzeira, *Allergenic Contact Dermatitis to Simple Chemicals: A Molecular Approach*, Marcel Dekker, New York, **1982**; b) A. K. Picman, F. Balza, G. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1982**, 21, 1801.
- [43] B. B. Patel, T. G. Waddell, R. M. Pagni, *Fitoterapia* **2001**, 72, 511.
- [44] a) H. N. Pati, U. Das, R. K. Sharma, J. R. Dimmock, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 131; b) Y. Higuchi, F. Shimoma, M. Ando, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 810.
- [45] J.-W. de Kraker, M. C. R. Franssen, M. Joerink, A. de Groot, H. J. Bouwmeester, *Plant Physiol.* **2002**, 129, 257.
- [46] J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 874; siehe auch: A. Ortega, E. Maldonado, *Heterocycles* **1989**, 29, 635.
- [47] a) J. van Klink, H. Becker, S. Andersson, W. Boland, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1503; b) F. Bohlmann, C. Zdero, M. Grenz, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2417.
- [48] Ein jüngerer Artikel über die Biosynthese der Cembranolide: J. Marrero, J. Benítez, A. D. Rodríguez, H. Zhao, R. G. Raptis, *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 381.
- [49] C. R. Hutchinson, E. Leete, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1189.
- [50] a) J. Merten, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6117; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5991; b) J. Merten, A. Hennig, P. Schwab, R. Fröhlich, S. V. Tokalov, H. O. Gutzeit, P. Metz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1144.
- [51] M. Dai, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3498.
- [52] T. Hirose, N. Miyakoshi, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1061.
- [53] E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9616.
- [54] T. Nakamura, K. Tsuoboi, M. Oshida, T. Nomura, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2835.
- [55] J. Mihelcic, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 36.
- [56] H. Yang, X. Qiao, F. Li, H. Ma, L. Xie, X. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1110.
- [57] F. E. Ziegler, J. -M. Fang, C. C. Tam, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7174.
- [58] D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6603.

- [59] M. Tada, H. Yamada, A. Kanamori, K. Chiba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 239.
- [60] A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1935.
- [61] F. P. Arantes, L. C. A. Barbosa, E. S. Alvarenga, A. J. Demuner, D. P. Bezerra, J. R. O. Ferreira, L. V. Costa-Lotufo, C. Pessoa, M. O. Moraes, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3739.
- [62] S. Fuchs, V. Berl, J.-P. Lepoittevin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1145.
- [63] J. Justicia, L. Á. de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11938.
- [64] H. Yokoe, M. Yoshida, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3504.
- [65] A. Albrecht, J. F. Koszuk, J. Modranka, M. Różalski, U. Krajewska, A. Janecka, K. Studzian, T. Janecki, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4872.
- [66] G. E. Keck, R. L. Giles, V. J. Cee, C. A. Wager, T. Yu, M. B. Kraft, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9675.
- [67] M. E. Jung, M. Murakami, *Org. Lett.* **2007**, 9, 461.
- [68] T. Miyake, K. Uda, M. Kinoshita, M. Fujii, H. Akita, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 398.
- [69] a) M. G. Edwards, M. N. Kenworthy, R. R. A. Kitson, M. S. Scott, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1961; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1935; b) M. G. Edwards, M. N. Kenworthy, R. R. A. Kitson, A. Perry, M. S. Scott, A. C. Whitwood, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4769.
- [70] M. M. Murta, M. B. M. de Azevedo, A. E. Greene, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 495.
- [71] P. Metz, J. Stöltzing, M. Läge, B. Krebs, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2275; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2195.
- [72] E. Lee, J. W. Lim, C. H. Yoon, Y.-s. Sung, Y. K. Kim, M. Yun, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8391.
- [73] P. A. Castelo-Branco, M. M. M. Rubinger, L. de C. Alves, P. M. de Barros, S. G. Pereira, V. J. de Melo, D. Pilo-Veloso, L. Zambolim, *Chem. Biodiversity* **2007**, 4, 2745.
- [74] A. Szumny, C. Wawrzenczyk, *Synlett* **2006**, 1523.
- [75] K. J. Frankowski, J. E. Golden, Y. Zeng, Y. Lei, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6018.
- [76] R. Ballini, E. Marcantoni, S. Perella, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2954.
- [77] W. Adam, P. Groer, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2239.
- [78] S.-M. Zhao, M.-X. Wang, *Chin. J. Chem.* **2002**, 20, 1291.
- [79] I. Yavari, Z. Hossaini, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4465.
- [80] G. Hilt, A. Paul, K. Harms, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5187.
- [81] J. W. J. Kennedy, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11586.
- [82] a) P. V. Ramachandran, D. Pratihar, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2087; b) P. V. Ramachandran, D. Pratihar, D. Biswas, A. Srivastava, M. V. R. Reddy, *Org. Lett.* **2004**, 6, 481.
- [83] T. G. Elford, Y. Arimura, S. H. Yu, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1276.
- [84] I. Chataigner, F. Zammattio, J. Lebreton, J. Villiéras, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2441.
- [85] P. V. Ramachandran, G. Garner, D. Pratihar, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4753.
- [86] S. Mitra, S. R. Gurrala, R. S. Coleman, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8724, zit. Lit.
- [87] D. A. Kummer, J. B. Brenneman, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4621.
- [88] S. Bandyopadhyay, S. Dutta, C. D. Spilling, C. M. Dupureur, N. P. Rath, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8386.
- [89] R. Dumeunier, C. Leclercq, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2307.
- [90] R. Azarken, F. M. Guerra, F. J. Moreno-Dorado, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron* **2008**, 64, 10896.
- [91] Y. Okuda, S. Nakatsukasa, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Lett.* **1985**, 481.
- [92] a) K. Uneyama, K. Ueda, S. Torii, *Chem. Lett.* **1986**, 1201; b) Y. Masuyama, Y. Nimura, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 225.
- [93] a) V. J. Bryan, T.-H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5341; b) P. K. Choudhury, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3581.
- [94] A. R. Sidduri, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7579.
- [95] A. S.-Y. Lee, Y.-T. Chang, S.-H. Wang, S.-F. Chu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8489.
- [96] R. Csuk, B. I. Gläzner, Z. Hu, R. Boese, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1111.
- [97] R. Csuk, C. Schröder, S. Hutter, K. Mohr, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1411.
- [98] M. S. Sawant, R. Katoch, G. K. Trivedi, U. R. Desai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 843.
- [99] a) Y.-L. Chen, T.-C. Wang, N.-C. Chang, Y.-L. Chang, C.-M. Teng, C.-C. Tzeng, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 962; b) Y.-L. Chen, T.-C. Wang, S.-C. Liang, C.-M. Teng, C.-C. Tzeng, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1591.
- [100] P. Klein, W. L. Nelson, Y.-H. Yao, E. J. Simon, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2286.
- [101] F. Sánchez-Izquierdo, P. Blanco, F. Busqué, R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Parella, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1769.
- [102] K. Murata, S. Kaneko, T. Kitazume, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2685.
- [103] S.-K. Kang, K.-J. Kim, Y.-T. Hong, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1654; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1584.
- [104] C.-M. Yu, Y.-T. Hong, J.-H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8506.
- [105] Y. Tang, L. Deng, Y. Zhang, G. Dong, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2005**, 7, 593.
- [106] C.-C. Chen, J.-S. Fan, S.-J. Shieh, G.-H. Lee, S.-M. Peng, S.-L. Wang, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9279.
- [107] M. Chandrasekharam, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9122.
- [108] Y. Tamaru, M. Hojo, Z.-i. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1099.
- [109] A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, L. Moro, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1137.
- [110] R. Grigg, V. Savic, *Chem. Commun.* **2000**, 2381.
- [111] R. M. Adlington, J. E. Baldwin, A. Gansäuer, W. McCoull, A. T. Russell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1697.
- [112] W. Li, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6698.
- [113] J. Uenishi, M. Ohmi, *Heterocycles* **2003**, 61, 365.
- [114] a) S. Ma, X. Lu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 733; b) S. Ma, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5120.
- [115] J. Song, Q. Shen, F. Xu, X. Lu, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5148.
- [116] C. Muthiah, M. A. Arai, T. Shinohara, T. Arai, S. Takizawa, H. Sasai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5201.
- [117] G. Yin, G. Liu, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5442.
- [118] X. Tong, D. Li, Z. Zhang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7601.
- [119] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8198.
- [120] D. A. Horne, B. Fugmann, K. Yakushijin, G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 62.
- [121] S. G. Davies, P. M. Roberts, P. T. Stephenson, J. E. Thomson, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3509.
- [122] S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1944; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900.
- [123] a) R. Raju, A. R. Howell, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2139; b) R. Raju, L. J. Allen, T. Le, C. D. Taylor, A. R. Howell, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1699.
- [124] J. Moïse, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1695.
- [125] J. Moïse, R. P. Sonawane, C. Corsi, S. V. Wendeborn, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Synlett* **2008**, 2617.

- [126] A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, Z. Berente, L. Kollár, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 69.
- [127] A. Arcadi, M. Chiarini, F. Marinelli, Z. Berente, L. Kollár, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3165.
- [128] A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, P. Pace, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6983.
- [129] J. Castulík, C. Mazal, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2741.
- [130] L. Charrault, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4757.
- [131] A. Rodríguez, I. C. Piña, A. L. Acosta, C. L. Barnes, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 93.
- [132] J. E. Forbes, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2034.
- [133] M. D. Bach, E. Bosch, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4696.
- [134] J.-P. Dulcère, M. N. Mihoubi, J. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5709.
- [135] K. Tabatabaiyan, M. Mamaghani, T. Navai-Dyva, *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 210.
- [136] G. V. M. Sharma, T. Gopinath, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1307.
- [137] S. Gowrisankar, S. J. Kim, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 289.
- [138] M. Paira, B. Banerjee, S. Jana, S. K. Mandal, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3205.
- [139] a) J. Lertvorachon, Y. Thebtaranonth, T. Thongpanchang, P. Thongyoo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4692; b) J. Lertvorachon, P. Meepowpan, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14341.
- [140] H. Lebel, M. Parmentier, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3563.
- [141] T. Wakamatsu, N. Miyachi, F. Ozaki, M. Shibasaki, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3829.
- [142] M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 724.
- [143] S. Asghari, L. Mohammadi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4297.
- [144] D. Du, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 956.
- [145] R. Manchanayakage, D. Omune, C. Hayes, S. T. Handy, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9691.
- [146] H. B. Kagan, H. E. Miller, W. Renold, M. V. Lakshimkantham, L. R. Tether, W. Herz, T. H. Mabiy, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1629.
- [147] P. A. Grieco, Y. Ohfune, G. Majetich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7393.
- [148] a) V. P. Sülsen, F. M. Frank, S. I. Cazorla, C. A. Anesini, E. L. Malchiodi, B. Freixa, R. Vila, L. V. Muschietti, V. S. Martino, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 2415; b) C. M. Sturgeon, K. Craig, C. Brown, N. T. Rundle, R. J. Andersen, M. Roberge, *Planta Med.* **2005**, *71*, 938.
- [149] K. H. Park, M. S. Yang, M. K. Park, S. C. Kim, C. H. Yang, S. J. Park, J. R. Lee, *Fitoterapia* **2009**, *80*, 54.
- [150] M. Agena, C. Tanaka, N. Hanif, M. Yasumoto-Hirose, J. Tanaka, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1495.
- [151] Y. Kato, H. Yoshida, K. Shoji, Y. Sato, N. Nakajima, S. Ogita, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4751.
- [152] L. Feray, M. P. Bertrand, *Targets in Heterocyclic Systems* **2008**, *12*, 31.
- [153] K. Shishido, *Heterocycles* **2009**, *78*, 873.
- [154] T. Suzuki, J.-i. Atsumi, T. Sengoku, M. Takahashi, H. Yoda, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 128.
- [155] H. S. Yang, X. X. Qiao, Q. Cui, X. H. Xu, *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 1023.
- [156] R. R. A. Kitson, R. J. K. Taylor, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5338.
- [157] C. Han, F. J. Barrios, M. V. Rioski, D. A. Colby, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7176; siehe auch: E. F. Makayi, R. F. M. Frade, T. Lebl, E. G. Jaffray, S. E. Cobb, A. L. Harvey, A. M. Z. Slawin, R. T. Hay, N. J. Westwood, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5711.
- [158] J. E. Spangler, E. J. Sorensen, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6739.